

Effectiveness a medio termine di un nuovo antipsicotico atipico a rilascio prolungato: uno studio osservazionale per obiettivi

Medium-term effectiveness of a new, prolonged-release, atypical antipsychotic: an objectives-based observational study

F. Cocchi, M. Bosia,
R. Cavallaro, E. Smeraldi
per il "Master in
Psicofarmacologia Clinica
dell'Università Vita-Salute
San Raffaele, 2005-2006"

Dipartimento di Neuroscienze
Cliniche, IRCCS Universitario
Ospedale San Raffaele, Università
Vita Salute San Raffaele Milano

* G. Bertolini (DSM, ASL 5,
La Spezia); E. Bivi (AO Ospedale
"San Carlo", Milano);
A. di Vincenzo (SPDC, ASUR 11,
Fermo); F. Lugo (SPDC "Grossoni
1", AO Niguarda, Milano);
M.G. Marzolini (SPDC/DH,
AO Ospedale "San Carlo", Milano);
C. Dourado Sardilli, A. Strati (SPDC
Acri, AS 4, Cosenza); M.G. Orru
(SPDC, ASL 7, Carbonia); S. Riboldi
(CPS Lissone, AO "San Gerardo",
Monza); L. Volenteri (SPDC, AO
Ospedale Maggiore Policlinico,
Milano)

Key words

Schizophrenia • Effectiveness • Antipsychotic therapy • Atypical long-acting

Summary

Objectives

Aim of the study was the evaluation of the effectiveness of the treatment with risperidone prolonged release, the first atypical long-acting antipsychotic in a population of patients with schizophrenia.

Methods

The study adopted a six-month, naturalistic, observational, open-label design, and was conducted in a multicenter sample of 27 subjects diagnosed as having schizophrenia according to the DSM-IV criteria. Patients were assessed at baseline and after 8, 16 and 24 weeks of treatment with the Positive And Negative Symptom Scale (PANSS), the Clinical Global Impressions – Schizophrenia (CGI-S) to assess psychopathology and record clinical judgment, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), a battery used to test the main cognitive performances impaired in schizophrenia, the Drug Attitude Inventory – 30 (DAI-30) to assess the attitude towards treatment, the Quality of Life Scale (7 items) (QLS) to assess daily functioning and the Simpson and Angus Extrapyramidal disorder rating Scale (EPS) to assess extrapyramidal side effects (Table I). Patients were switched from the previous treatment that was judged as unsatisfactory to risperidone RP 25 to 37.5 mg injections every two weeks for 24 weeks.

Results

Repeated-measures ANOVA showed a statistically significant improvement in total score and on all subscales of the PANSS (Fig. 1), in the CGI-Schizophrenia subscales and total scores (Fig. 2), in the total score of the QLS (Fig. 5) and in the DAI-30 (Fig. 4), while the only cognitive measures that significantly improved after 24 weeks were verbal fluency and verbal memory (Fig. 4). The EPS scores of patients with an extrapyramidal syndrome at baseline, decreased significantly, and there was only one new case of parkinsonism during the period of clinical observation. Most objectives declared at the switch time in individual patients, including compliance, psychopathology and tolerability were met after 24 months of treatment. There was only one drop-out not related to clinical or tolerability reasons.

Conclusions

This study confirmed, within the limit of an open-label design and reduced sample size, the medium-term effectiveness of switching unsatisfactory antipsychotic treatments to risperidone RP. Besides the improvement in the "classical" measures of outcome, QOL and DAI-30 scores, we confirmed that an effective treatment may improve significantly functional outcomes in schizophrenia and make patients more aware of the benefits and usefulness of an effective antipsychotic treatment.

Corrispondenza:

dott.ssa F. Cocchi, Dipartimento di Neuroscienze Cliniche I.R.C.C.S. Universitario Ospedale "San Raffaele", via Olgettina 60, 20127 Milano, Italia • Tel. +39 02 26433218 • Fax +39 02 26433265 • E-mail: federica.cocchi@hsr.it

Introduzione

La schizofrenia è una patologia cronica caratterizzata da elementi patologici in diverse aree della attività mentale e, conseguentemente, del funzionamento del soggetto che ne è affetto. La valutazione degli esiti del trattamento della schizofrenia dovrebbe quindi tenere conto degli effetti sulle diverse dimensioni caratteristiche della malattia e delle principali conseguenze di ciò, ma anche di quello che in virtù dei trattamenti stessi, determina iatrogenicità sia a livello psichico che fisico. Si parla difatti recentemente più di *effectiveness* che di efficacia, intendendo ciò come valore globale del trattamento al netto dei diversi risultati nelle diverse aree di valutazione. Tale concetto non è solo importante in termini di valutazione del rapporto costi/benefici di un trattamento da parte del medico, ma condiziona l'attitudine al trattamento e quindi la compliance da parte del paziente che lo riceve, che basa il suo giudizio su costi e benefici reali e percepiti, con tutte le complicazioni di una critica di malattia ridotta o assente per la natura psicotica cronica della schizofrenia stessa. Vi sono peraltro ancora pochi studi di *effectiveness* nella schizofrenia, in particolare in ambiti naturalistici, più complessi rispetto ai trial controllati per l'interpretazione dei dati e l'influenza di molte più variabili non controllate dal disegno sperimentale.

Tra gli elementi critici della storia della terapia della schizofrenia in era "neurolettica", prima dell'avvento degli antipsicotici atipici, una delle problematiche poco risolte era quella di una somministrazione garantita e ben accettata dal paziente, a fronte di un trattamento efficace e ben tollerato, solo parzialmente sofferita dai farmaci antipsicotici *depot* classici, sofferenti di diversi punti di possibile non soddisfazione della *effectiveness*, come una scarsa maneggevolezza in termini di effetti extrapiramidali acuti e cronici, scarsa o nulla efficacia sui sintomi negativi, impatto sedativo che incideva anche sulle prestazioni cognitive.

L'introduzione e l'uso degli antipsicotici orali atipici negli anni '90, ha globalmente portato vantaggi rispetto all'uso dei trattamenti convenzionali in virtù della loro equivalente o miglior efficacia, associata ad una migliore tollerabilità ed un minor rischio di effetti collaterali neurologici e di induzione di sintomi negativi¹⁻³, con un impatto positivo sulla qualità della vita dei pazienti⁴⁻⁵. I dati comparativi di efficacia a lungo termine sul farma-

co antipsicotico atipico da più a lungo nella disponibilità di prescrizione (se si esclude la clozapina, farmaco indicato per la schizofrenia resistente e peraltro gravato da una importante iatrogenicità fisica potenziale su diversi distretti), il risperidone, hanno mostrato una superiorità del composto atipico rispetto a standard di trattamento neurolettico, sia sul miglioramento sintomatologico indotto che sulla riduzione del rischio di ricadute⁶⁻⁷. Di fatto nonostante gli antipsicotici atipici siano meglio tollerati e almeno ugualmente efficaci rispetto ai neurolettici, il loro uso ha avuto solo un modesto impatto sulla aderenza alla terapia⁸. Ciò non sorprende poiché gli effetti collaterali sono solo uno dei molteplici fattori che contribuiscono alla parziale o totale non compliance, di difficile studio e considerazione nei programmi terapeutici, affrontata prevalentemente attraverso il lavoro continuo sulla fiducia del paziente rispetto al programma terapeutico nelle sue componenti di relazione con il medico e di maturazione della consapevolezza del positivo rapporto benefici/rischi. Quest'ultimo, però, va dimostrato al paziente attraverso l'esperienza soggettiva di miglioramenti in entrambi gli ambiti di attività presenti per qualsiasi farmaco.

La non compliance ai trattamenti antipsicotici è la causa più comune di ricaduta nella schizofrenia e ciò pone davanti a rischi di varia natura sia nella contingenza che nella storia a lungo termine della malattia: è noto che dopo ogni riacutizzazione rimangono "sul tappeto" oltre alle conseguenze di peggioramento del funzionamento (i.e., perdita o astensione dal lavoro, agiti comportamentali che incrinano il rapporto del paziente con il tessuto familiare e sociale circostante, necessità di ospedalizzazioni), elementi psicopatologici cronici sempre più ricchi sia in termini deficitari che produttivi. La pressione clinica e deontologica alla riduzione di tali conseguenze ha portato dalla fine degli anni '70 ad una ampissima diffusione delle formulazioni *long-acting* con effetti positivi per quanto riguarda la riduzione delle ricadute e l'efficacia sulle dimensioni di *effectiveness* possibili (sostanzialmente, e non sempre, data la frequente resistenza, i sintomi produttivi), ma negativi per l'amplificazione correlata al *delivery* controllato e costante degli effetti negativi su altre dimensioni di *effectiveness*, dai sintomi negativo/deficitari alla iatrogenicità extrapiramidale cronica. Ciò deriva banalmente da una combinazione di caratteristiche farmacocinetiche che si concretizzano in una

riduzione delle fluttuazioni della concentrazione serica perché evitano le variabili associate all'assorbimento e al metabolismo di primo passaggio, magnificando sia l'efficacia⁹⁻¹¹ che, purtroppo, la scarsa tollerabilità, soprattutto se usati senza titolazione e a dosaggi elevati o frequenze di somministrazione irrispettose dell'emivita del composto. Indirettamente la necessità di una somministrazione non affidata al paziente, ma alla struttura che si fa carico della sua cura, aumenta ulteriormente la costanza di *delivery* per la puntuale verifica dell'aderenza al trattamento e la conseguente maggiore opportunità di intervento precoce a fronte di sospensione della terapia^{12 13}.

Di fatto, al netto dei rischi di tale condotta terapeutica se non attentamente programmata e monitorata, i pazienti trattati con neurolettici convenzionali *long-acting* presentano minori ricadute ed un minor numero di ospedalizzazioni rispetto ai pazienti trattati con antipsicotici orali^{10 11 14}.

L'avvento degli antipsicotici atipici *long-acting* ha reso disponibile uno strumento terapeutico che unisce i vantaggi degli antipsicotici atipici con quelli delle formulazioni *long-acting*, ottimizzando l'efficacia clinica e la *compliance* e migliorando la tollerabilità della scelta di una formulazione a *delivery* garantito, al punto di ottenere in linee guida l'indicazione preferenziale in caso di terapia di mantenimento per i pazienti con storia di non aderenza al trattamento^{15 16}. Attualmente l'unico antipsicotico atipico disponibile in formulazione *long-acting* iniettiva è il risperidone a rilascio prolungato (RP).

Studi clinici hanno dimostrato che il risperidone RP è efficace come trattamento sia a breve termine¹⁷ che a lungo termine¹⁸ nei soggetti affetti da schizofrenia con miglioramenti significativi nella psicopatologia^{17 18} e nella qualità della vita¹⁹ e migliore tollerabilità neurologica. Nel corpo dei dati attualmente disponibili per il risperidone RP, i vantaggi terapeutici rispetto ai trattamenti precedenti venivano osservati sia da terapia con antipsicotici convenzionali orali²⁰ che *depot*²¹, anche se dopo passaggio diretto senza precedente *run-in* con risperidone orale²² e anche in soggetti con trattamento successivo a terapia antipsicotica orale stabilizzata^{17 18 23 24}. Risultati analoghi sono stati osservati in studi controllati ed in "aperto" della durata fino a 50 settimane: il risperidone RP è risultato ben tollerato ed associato a significativo miglioramento degli effetti collaterali neurologici

e della psicopatologia in pazienti schizofrenici stabilizzati¹⁸ e in pazienti con disturbo schizoaffective²¹ con miglioramenti significativi in molteplici domini sintomatologici rispetto al precedente trattamento antipsicotico^{20 21 25}. Dal corpo degli studi a medio e lungo termine emergono inoltre una significativa riduzione nel numero e nella durata dei ricoveri nei soggetti trattati con risperidone RP rispetto alla loro precedente terapia^{26 27} e miglioramenti significativi nella qualità della vita e nella soddisfazione dei pazienti²².

Nello studio di Lasser et al. del 2005²⁵, in aperto, di 50 settimane, molti tra i soggetti schizofrenici stabilizzati, non in remissione secondo i criteri di Andreasen et al.²⁸, raggiungevano la remissione sintomatologica con miglioramenti significativi in molteplici domini sintomatologici dopo trattamento con risperidone RP e avevano in relazione a ciò un significativo aumento del valore della scala di qualità della vita utilizzata, la SF36, fino a valori vicini a quelli della popolazione generale americana.

Secondo la letteratura basata sugli studi controllati e randomizzati, il risperidone RP è pertanto un trattamento che unisce i vantaggi farmacologici dei trattamenti antipsicotici atipici, in termini di efficacia e tollerabilità, con la modalità di somministrazione dei tipici *long-acting*, con una garanzia di assunzione regolare e sicura *compliance*, con una risultante di apparente efficacia superiore rispetto ai trattamenti neurolettici *depot* fino ad ora disponibili.

Gli studi clinici randomizzati controllati (RCTs) disponibili sui dati di efficacia delle terapie antipsicotiche, considerati *gold standard* per quanto riguarda gli effetti del trattamento, presentano però numerosi bias di campionamento e analisi legati alla loro natura che fanno divenire le stesse loro conclusioni a rischio di applicabilità e verifica parziali nella realtà clinica naturalistica. La maggior parte di essi si rivolge peraltro (per motivi regolativi) all'efficacia dei trattamenti sui sintomi produttivi che rappresentano solo una dimensione della schizofrenia e non considerano il nucleo psicopatologico della malattia evolutivo-deficitario e le sue conseguenze funzionali e di prestazione cognitiva che minano la qualità della vita dei pazienti.

Una possibile alternativa nella valutazione dell'efficacia di un trattamento, è quella praticabile nella attività clinica quotidiana attraverso la registrazio-

ne in modo strutturato, con mezzi validati, degli effetti di nuovi trattamenti su campioni di dimensioni piccole/medie che fungano da base esplorativa di realtà poi misurabili attraverso studi più strutturati (*large pragmatic studies*) e che seguano regole della ricerca clinica degli RCTs. In letteratura sono disponibili alcuni studi naturalistici, soprattutto *case report* o *case series* che si concentrano su aspetti specifici della risposta ma non esistono studi noti naturalistici di *effectiveness* per il risperidone, tantomeno nella popolazione Italiana.

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'*effectiveness* del trattamento antipsicotico con risperidone RP, in una popolazione naturalistica di schizofrenici. L'*effectiveness* è una misura che integra il giudizio di efficacia del trattamento da parte del paziente e del clinico con la valutazione dei benefici terapeutici sulle diverse dimensioni di malattia, dell'impatto di questi sul funzionamento del soggetto e degli effetti indesiderati.

Materiali e metodi

Lo studio ha un disegno osservazionale, naturalistico in aperto, della durata di 24 settimane.

Il campione in studio è stato selezionato tra i soggetti in carico a differenti Dipartimenti di Salute Mentale Italiani nel cui ambito lavorano gli autori della Tesi di Master in Psicofarmacologia Clinica dell'Università Vita-Salute "San Raffaele" Anno Accademico 2006-2007, di cui questo lavoro costituisce la pubblicazione.

Per essere inclusi, i soggetti dovevano soddisfare i criteri del DSM-IV per la Schizofrenia, avere una durata di malattia non superiore a 10 anni, essere in trattamento con antipsicotici orali esclusa clozapina e soddisfare il giudizio di non risposta o scarsa risposta alla CGI-I (la scala CGI specificamente validata per l'utilizzo nella schizofrenia, vedi sotto la descrizione dei mezzi di valutazione), definito come: punteggio non inferiore a 4 in almeno 2 delle 4 aree di valutazione, di cui una è quella del deficit cognitivo e punteggio globale della CGI-I non inferiore a 3. Costituivano inoltre criteri di esclusione la comorbidità con abuso di sostanze e alcool e la diagnosi di ritardo mentale.

I pazienti arruolati in accordo ai criteri di inclusione ed esclusione sono stati sottoposti a *switching* farmacologico dal precedente antipsicotico a ri-

speridone RP in monoterapia, secondo le abituali modalità suggerite dalla scheda tecnica. È stato effettuato passaggio diretto dalle terapie precedenti a risperidone RP alla dose di 25-37,5 mg i.m. ogni 2 settimane, associato a risperidone per os al dosaggio di 3-5 mg/die fino alla terza settimana, successivamente ridotto sino a sospensione entro la quinta settimana. La scelta del dosaggio iniziale si è basata sul giudizio clinico e sull'anamnesi farmacologica. Il dosaggio poteva essere modificato durante l'osservazione, all'interno di questo range, a giudizio del clinico. Era ammesso come eventuale trattamento concomitante per la gestione dei sintomi d'ansia, l'utilizzo di lorazepam al dosaggio di 1-3 mg/die.

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una batteria multidimensionale di valutazioni che comprendeva la psicopatologia, attraverso la Scala dei Sintomi Positivi e Negativi²⁹; il giudizio clinico globale attraverso la *Clinical Global Impression – Schizophrenia*³⁰; la valutazione del funzionamento quotidiano attraverso la *Quality of Life Scale* a 7 item³¹ e la valutazione del funzionamento cognitivo attraverso la batteria testale *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*³², che permette la somministrazione per tempi ripetuti contenendo forme alternative dello stesso test anche in tempi relativamente brevi; la valutazione della tollerabilità farmacologica con la scala di Simpson ed Angus³³ e dell'attitudine al trattamento con la scala *Drug Attitude Inventory – 30*³⁴, secondo la tempistica descritta nella Tabella I.

La misurazione dell'efficacia del trattamento è stata inoltre effettuata attraverso una verifica degli obiettivi terapeutici: all'inizio dello studio è stato dichiarato un obiettivo principale da parte del clinico di cui verificare descrittivamente la soddisfazione alla fine del periodo di trattamento e osservazione.

Il raggiungimento degli obiettivi primari e secondari dello studio è stato analizzato attraverso metodi di analisi statistica convenzionale parametrica e non parametrica. Per l'analisi delle variabili misurate ripetutamente nel tempo sono state utilizzate l'analisi della varianza per tempi ripetuti (ANOVA) come test parametrico e l'ANOVA di Friedman come test non parametrico.

I dati basali clinici ed epidemiologici sono stati descritti, così come gli esiti espressi, come soddisfazione del risultato clinico atteso.

TABELLA I.Flow-chart della valutazioni cliniche. *Flow-chart of the clinical evaluations.*

	Basale	8 settimane	16 settimane	24 settimane
Psicopatologia				
• CGIs	x	x	x	x
• PANSS	x			x
Funzionamento				
• QLS	x			x
Atteggiamento verso il trattamento				
• DAI-30 (autosomministrata)	x	x	x	x
Performances cognitive				
• BACS	x			x
Effetti extrapiramidali				
• Simpson e Angus	x	x	x	x

Risultati

Il campione è risultato composto da 27 soggetti, 21 maschi e 6 femmine, di età media di 33,3 anni (7,6 DS), scolarità media di 9,38 anni (2,8 DS) e durata di malattia media di 13,3 anni (16,7 DS). 21 pazienti avevano una diagnosi di schizofrenia paranoidea cronica e 6 di schizofrenia disorganizzata cronica secondo i criteri del DSM-IV.

11 pazienti provenivano da trattamento con alogiperidolo, 9 pazienti da olanzapina, 2 pazienti da quetiapina e 5 pazienti da risperidone. La durata di trattamento e la dose media per ciascun antipsicotico precedente, sono riportate nella Tabella II. La motivazione della modifica di terapia era di scarsa compliance, per 11 pazienti, non risposta a precedenti trattamenti per 13 pazienti ed effetti collaterali di tipo extrapiramidale per 3 pazienti. La valutazione della compliance è stata misurata sulla base del giudizio del clinico.

Il principale risultato atteso dal clinico in conseguenza del trattamento con risperidone RP era di aumento della compliance per 4 pazienti, migliore efficacia clinica per 21 pazienti e migliore tollerabilità extrapiramidale per 2 pazienti.

23 soggetti sono stati trattati dall'inizio con la dose di 25 mg/14 gg, che è stata mantenuta per tutto lo studio in 13 di essi, mentre tutti gli altri soggetti hanno iniziato (4) o sono arrivati (10) alla dose di 37,5 mg/14 gg. La maggior parte dei soggetti (8) è passata dal dosaggio più basso a quello più alto nelle prime 8 settimane.

Analisi degli outcome sulle singole dimensioni di osservazione

L'analisi della varianza per tempi ripetuti ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della psicopatologia misurata attraverso i punteggi totali e di tutte le sottoscale della PANSS (PANSS totale $F = 98$, $p < ,001$; PANSS positivi $F = 63$, $p < ,001$; PANSS negativi $F = 31,6$, $p < ,001$; PANSS generale $F = 84$, $p < ,001$) (Fig. 1).

I punteggi medi della PANSS totale e delle sottoscale sono riportati nella Tabella III.

Il miglioramento psicopatologico è stato confermato anche dal giudizio clinico globale di gravità (Fig. 2), per cui è stata osservata una riduzione statisticamente significativa (ANOVA di Friedman $p < ,01$ per tutte le sottoscale) in tutte le componenti della CGI-S analizzate e cioè i sintomi positivi, negativi, cognitivi e globali.

Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato anche per le *performances* neuropsicologiche di memoria verbale (ANOVA $F = 6.5$, $p < ,02$) e di fluenza verbale letterale ($F = 6,1$, $p = ,02$) (Fig. 3), mentre non si sono osservati cambiamenti statisticamente significativi per le *performances* di *working memory*, fluenza semantica, attenzione selettiva e *planning* (funzione esecutiva).

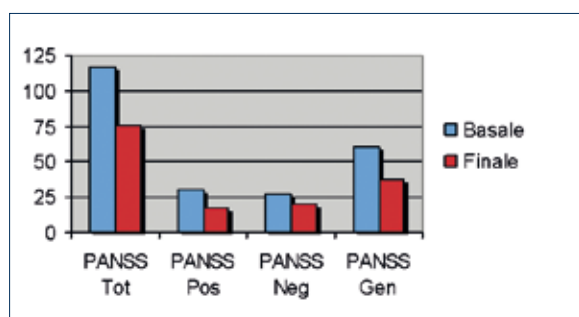
Inoltre si è osservato un miglioramento statisticamente significativo (ANOVA $p < ,001$) dei valori totali della DAI-30, osservabile in specifico nelle prime 8 settimane di trattamento e mantenuto nel resto del periodo di osservazione (Fig. 4), ed un

TABELLA II.

Dose e durata media delle terapie antipsicotiche precedenti. *Mean doses and time of administration of previous antipsychotic therapies.*

Terapia	Dose (mg)		Durata (mesi)	
	Media	DS	Media	DS
Aloperidolo	5,6	2,4	20,2	24,1
Risperidone	4,0	1,4	8,2	9,9
Olanzapina	16,7	3,5	9,7	4,7
Quetiapina	900,0	0,0	5,0	1,4

DS: deviazione standard.

**FIGURA 1.**

Andamento dei punteggi totali e delle sottoscale della PANSS nel campione. *Changes with time in total scores and subscales of the PANSS in the sample.*

miglioramento significativo dei punteggi totali della QLS a 7 item, saliti in media da 21 a 46,5 (ANOVA $F = 211$, $p < ,000$) (Fig. 5).

I punteggi medi dei valori totali delle scale DAI-30 e QLS, sono riportati nella Tabella III.

Per quanto riguarda la tollerabilità extrapiramidale, l'ANOVA di Friedman ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale nei soggetti che alla valutazione basale mostravano una sintomatologia EPS (punteggio totale scala di Simpson e Angus ≥ 3), mentre per i soggetti privi di EPS all'inizio (punteggio < 3), non si è osservato un peggioramento né numericamente né statisticamente significativo. Si è verificato 1 solo

TABELLA III.

Valutazioni cliniche e neuropsicologiche al basale e dopo 24 settimane (punteggi grezzi). *Clinical and neuropsychological evaluations at enrolment and after 24 weeks of treatment (rough scores).*

	Basale (T0)		Finale (T24)	
	Media	DS	Media	DS
PANSS POS	30,7143	7,75962	17,4400	7,90084
PANSS NEG	27,5357	9,57807	19,6800	7,11641
PANSS GEN	60,5000	14,36431	37,4400	10,50032
PANSS TOT	117,5714	24,79759	75,2000	22,74496
SEQCORR	13,2692	5,08769	14,7692	4,89332
FLULETT	6,2593	3,41482	6,8542	3,22854
FLUSEM	11,4074	5,17583	11,4583	5,91960
SIMBOLI	26,4615	12,14654	29,5200	14,06272
TORRE	11,9630	5,91271	13,7200	6,05888
MEMVER	5,4296	1,69769	6,0846	2,03974
DAI30_0	0,1481	14,47731	13,44000	10,35246
QLSTOT	19,9286	7,91589	46,4800	14,54625
NRS0TOT	5,1429	5,93617	2,2727	4,22218

DS: deviazione standard.

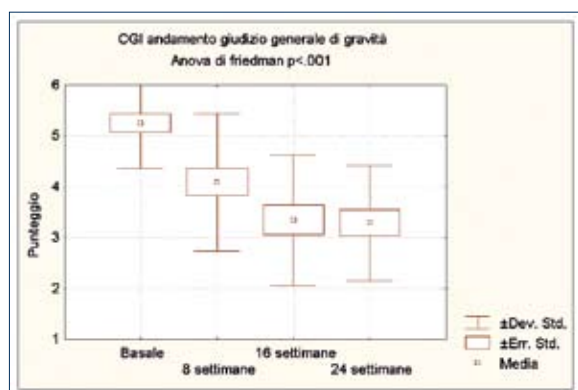


FIGURA 2.

CGI-S: Andamento punteggio del giudizio clinico di gravità globale. CGI-S: changes with time in clinical judgment scores of global severity.

caso di parkinsonismo incidente.

I punteggi medi dei valori totali della scala di Simpson ed Angus sono riportati nella Tabella III.

Analisi degli outcome rispetto ai risultati attesi prefissati

È stata condotta un'analisi descrittiva delle corrispondenze dei risultati ottenuti con il principale obiettivo/risultato atteso in ciascun paziente prefissato dal medico curante e concordato con il paziente, consistenti nel miglioramento della compliance, della psicopatologia e della tollerabilità extrapiramidale.

Per 4 pazienti il medico aveva fissato come risultato atteso l'aumento della compliance, inteso sia come adesione al trattamento long-acting sia come miglioramento dell'atteggiamento verso il trat-

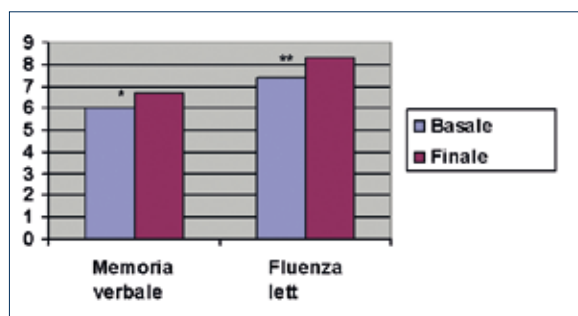


FIGURA 3.

Andamento performances di memoria e fluenza verbale (*ANOVA $p < ,02$ e **ANOVA $p = ,02$). Changes with time in performance on memory and verbal fluency tests (*ANOVA $p < ,02$ and **ANOVA $p = ,02$).

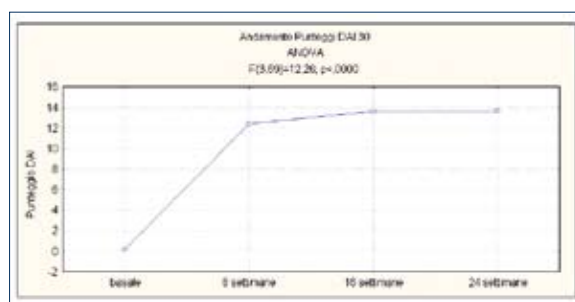


FIGURA 4.

Andamento punteggi DAI 30 e statistica pertinente. Changes with time in DAI-30 scores and relevant statistics.

tamento. Se l'adesione al trattamento identificata come la regolare frequenza agli appuntamenti di somministrazione del long-acting era soddisfatta per tutti, per 3 dei 4 pazienti è stato osservato il passaggio da un punteggio negativo alla DAI-30 ad un punteggio positivo o neutro.

Per 19 pazienti l'obbiettivo prefissato era il miglioramento clinico obbiettivato attraverso le scale PANSS e CGI. Attraverso entrambe le valutazioni si è osservato un risultato corrispondente. 12 dei 19 pazienti hanno ottenuto, infatti, un miglioramento del 30% minimo del valore totale PANSS e un giudizio clinico CGI di migliorato, mentre i restanti 7 hanno ottenuto un cambiamento PANSS inferiore al 30% e un giudizio CGI di non migliorato.

Per quanto riguarda la tollerabilità extrapiramidale, in entrambi i pazienti in cui l'obbiettivo era stato segnalato come prioritario, si è osservato un miglioramento superiore al 30% del punteggio iniziale, con uno dei due pazienti rientrato al di sotto della soglia convenzionale di punteggio ESRS di 3 che indica la presenza di una sindrome extrapiramidale indotta.

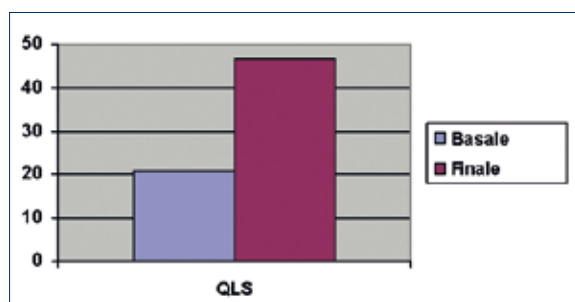


FIGURA 5.

Andamento dei punteggi QLS (ANOVA $F = 211$, $p < ,0000$). Changes with time in QLS scores (ANOVA $F = 211$, $p < ,0000$).

Discussione e conclusioni

I risultati del nostro studio, seppur limitati dalla numerosità e dal disegno osservazionale, in aperto, appaiono illustrare, in un contesto naturalistico di osservazione clinica, risultati estremamente coerenti in tutte le aree valutate, legate proprio da quel concetto di *effectiveness* rilevante per la gestione clinica delle terapie e per la misurazione degli esiti.

Nel commento ai risultati emergono come principali elementi dell'intero esito dello studio due risultati, estremamente pertinenti all'ottenimento di una *effectiveness* e collegati tra loro: il miglioramento non solo statisticamente, ma clinicamente significativo del funzionamento quotidiano/qualità della vita misurato attraverso la QLS ed il miglioramento dell'atteggiamento verso il trattamento, misurato attraverso la DAI-30.

Il primo risultato è in linea (e conseguente) con una buona *effectiveness* derivante dal contemporaneo miglioramento di sintomi positivi, negativi e cognitivi, come desumibile dai miglioramenti statisticamente significativi di tutte le dimensioni della PANSS e di due delle aree di funzionamento cognitivo misurate dalla BACS, e da un miglioramento della tollerabilità, che già si concretizzava nel giudizio clinico globale del medico, migliorato in tutte le dimensioni della CGI-Schizophrenia. La contemporanea presenza di un abbattimento della psicopatologia, anche "negativa" e la riduzione della iatrogenicità extrapiramidale (ove presente) hanno determinato un maggiore funzionamento, che a sua volta potrebbe essere responsabile di fatto di parte o gran parte del miglioramento cognitivo, registrato in due aree come quelle della memoria verbale e della fluenza verbale, entrambe molto sensibili all'esercizio "ecologico" derivante da un maggiore coinvolgimento nelle relazioni ed interazioni sociali verbali (difficile stabilire tra le due dimensioni quale sia la trainante dato lo stretto legame tra performance e pratica in queste aree). La stabilità della condizione psicopatologica migliorata, determinata dalla formulazione nei soggetti *responder*, è l'origine del maggiore funzionamento quotidiano e del persistente utilizzo delle funzioni cognitive che poi determina il miglioramento anche in quest'area, esprimendo un giudizio conservativo che non considera i possibili effetti diretti del farmaco sulle funzioni cognitive riportati in passato per lo stesso risperidone in formulazione orale³⁵. Di fatto i dati più recenti sull'applicazione dei criteri per la remissione sinto-

matologica di Andreasen et al.²⁸, dimostrano come a psicopatologia abbattuta e indipendentemente dal trattamento, il funzionamento e la qualità della vita migliorano significativamente^{25 36} assieme alle *performances* cognitive³⁷ ed il funzionamento dei pazienti schizofrenici viene attualmente ritenuto un parametro di outcome molto più sensibile (oltre che pragmaticamente utile e semplice) della psicopatologia stessa, data la natura cronica e processuale della malattia. Il cambiamento nel funzionamento è drammatico, con un miglioramento medio superiore al 50%: ciò può sicuramente derivare dall'elevato livello medio di psicopatologia all'ingresso e caratterizzante una popolazione non in compenso nel precedente trattamento per criterio di inclusione, abbattutosi nel tempo di osservazione di più del 30% in media. Tale outcome disegna di fatto la traiettoria di una condizione psicopatologica che va da una condizione almeno subacuta (se non acuta, visti i valori PANSS medi di partenza superiori a 110) ad una condizione cronica stabilizzata di gravità lieve/moderata e pertanto un cambiamento di stato di malattia, che sostenuto nel tempo determina un miglioramento del funzionamento composito, derivante dalla assenza o riduzione degli elementi di fase acuta e in parte da una ripresa comportamentale legata alla stabilità dello stato di malattia più lieve.

Il secondo risultato di rilievo peculiare per il nostro studio è quello riguardante l'atteggiamento verso il trattamento. Questa variabile, misurata attraverso un mezzo autovalutato dal paziente, ha dimostrato un significativo miglioramento dell'opinione del paziente circa l'opportunità di curarsi.

La modifica dell'atteggiamento verso il trattamento non può ritenersi correlata semplicemente all'aumento della *compliance*, poiché questa era garantita dalla formulazione e all'interno del campione nessun paziente ha abbandonato il trattamento per ritiro del consenso, ma più specificamente può essere correlata agli obiettivi risultati di efficacia psicopatologica e di tollerabilità mostrati dalle analisi delle diverse variabili ed anche alla ricaduta sul funzionamento-qualità della vita osservata e delle *performances* cognitive. Il risultato pieno di *effectiveness* viene percepito soggettivamente dal paziente che matura una migliore attitudine verso il trattamento che non è semplicemente un maggiore "gradimento" della terapia, ma che consiste nel cambiamento delle opinioni riguardanti parametri specifici dell'effetto dei farmaci ripresi

dagli *items* della DAI-30 e misurati in termini dicotomici attraverso l'espressione di un giudizio vero/falso. In sintesi l'aumento dei punteggi della DAI-30 nella fascia positiva dei valori corrisponde ad un aumento delle affermazioni del paziente corrette rispetto a opportunità e utilità di assunzione della terapia e ad una riduzione delle risposte corrispondenti a distorsioni cognitive o di giudizio critico rispetto alla terapia farmacologica: pertanto un cambiamento qualitativo positivo nell'atteggiamento verso il trattamento.

Questi risultati oggettivi consistenti nelle opinioni e nella registrazione del comportamento quotidiano dei pazienti emergono anche nel giudizio clinico dei medici, in termini globali e in termini di soddisfazione del risultato atteso.

Nel giudizio clinico globale del medico, registrato attraverso la scala CGI-Schizophrenia, le diverse dimensioni psicopatologica, cognitiva, di tollerabilità e di qualità della vita sono tutte migliorate statisticamente. Ciò corrisponde alla seconda modalità di misurazione dell'efficacia del trattamento e cioè la verifica dei risultati attesi all'inizio del trattamento e cioè del progetto terapeutico condiviso dal paziente. Seppure in termini descrittivi, i risultati indicano una soddisfazione degli obiettivi per la maggior parte del campione, sia che essi fossero di compliance, psicopatologici o di tollerabilità. A tal proposito va sottolineato come la maggior parte dei risultati attesi dichiarati all'inizio riguardassero il miglioramento clinico di una condizione non stabilizzata e non la compliance di per sé: ciò a dire che la caratteristica di atipicità combinata alla formulazione nuova, non è stata influenzata dall'eredità culturale del neurolettico *long-acting* quale soluzione, spesso di ultima scelta, al problema di compliance in termini di controllo "contenitivo".

In conclusione il trattamento con risperidone nella sua formulazione *long-acting* per un periodo di 6 mesi ha portato a risultati significativi su tutte le diverse dimensioni studiate, configuranti pertanto un giudizio positivo di *effectiveness*, considerando anche che i pazienti provenivano da un trattamento in cui una o più delle dimensioni di *effectiveness* analizzate non erano state soddisfatte.

Il giudizio deve essere inserito nei limiti di numerosità e disegno "aperto" dello studio, che potrebbe giovare di una estensione con un gruppo di controllo con un trattamento neurolettico *depot* o un gruppo con passaggio da *depot* come criterio di inclusione, modifiche che potrebbero permet-

tere di stabilire anche l'*effectiveness* differenziale rispetto alle formulazioni analoghe di farmaci antipsicotici classici, attualmente non disponibili.

I limiti sopra indicati peraltro erano connessi agli obiettivi di osservazione clinica nella *real life* che è fatta anche di queste caratteristiche contestuali e deve essere presa come il *frame* di realtà terapeutica in cui valutare sempre l'applicazione di studi clinici effettuati in contesto di ricerca.

Bibliografia

- 1 Bradford DW, Perkins DO, Lieberman JA. *Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses*. *Drugs* 2003;63:2265-83.
- 2 Bryden KE, Gardner DM, Kopala LC. *First episode psychosis: early intervention strategies with second-generation antipsychotic medications*. *Int J Clin Pract* 2003;57:513-8.
- 3 Lambert M, Conus P, Lambert T, Mc Gorry PD. *Pharmacotherapy of first-episode psychosis*. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:717-50.
- 4 Correll CU, Leucht S, Kane JM. *Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies*. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
- 5 Kane J. *Progress defined – short-term efficacy, long-term effectiveness*. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:S1-8.
- 6 Csernansky JG, Schuchart EK. *Relapse and rehospitalization rate in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics*. *CNS Drugs* 2002;16:473-84.
- 7 Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correl C, Kane JM. *Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
- 8 Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. *Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents?* *Am J Psychiatry* 2002;159:103-8.
- 9 Barnes TR, Curson DA. *Long-term depot antipsychotics: a risk-benefit assessment*. *Drug Safety* 1994;10:464-79.
- 10 Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L. *Depot antipsychotic drugs. Place in therapy*. *Drugs* 1994;47:741-73.
- 11 Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, et al. *Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy*. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:55-66.

- ¹² Keith SJ, Kane JM. *Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better*. J Clin Psychiatry 2003;64:1308-15.
- ¹³ Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. *Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission*. Med Care 2002;40:630-9.
- ¹⁴ Babiker IE. *Comparative efficacy of long-acting depot and oral neuroleptic medications in preventing schizophrenic recidivism*. J Clin Psychiatry 1987;48:94-7.
- ¹⁵ American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. Available at: http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/Practice%20Guidelines_8904/Schizophrenia2e.pdf Accessed June 17, 2006.
- ¹⁶ Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. *The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): update treatment recommendations 2003*. Schizophr Bull 2004;30:193-217.
- ¹⁷ Kane JM, Eerdeken M, Lindemayer JP, Keith SJ, Lessem M, Karcher K. *Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic*. Am J Psychiatry 2003;160:1125-32.
- ¹⁸ Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington C, Llorca P-M, Chrzanowski W, et al. *Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second generation antipsychotic*. J Clin Psychiatry 2003;64:1250-7.
- ¹⁹ Nasrallah HA, Duchesne I, Mehnert A, Janagap C, Eerdeken M. *Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone*. J Clin Psychiatry 2004;65:531-6.
- ²⁰ Van Os J, Bossie CA, Lasser RA. *Improvements in stable patients with psychotic disorders switched from oral conventional antipsychotics therapy to long-acting risperidone*. Int Clin Psychopharmacol 2004;19:229-32.
- ²¹ Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi G, Turner M. *Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvement following treatment with long-acting risperidone*. Eur Psychiatry 2004;19:219-25.
- ²² Moller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E. *Efficacy and safety of direct transitioning to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies*. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20:121-130.
- ²³ Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, et al. *Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets*. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15:111-7.
- ²⁴ Schmauss M, Sacchetti E, Kahn J-P, Medori R. *Efficacy and safety of risperidone long-acting injectable in stable psychotic patients previously treated with oral risperidone*. Int Clin Psychopharmacol 2007;22:85-92.
- ²⁵ Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. *Remission in schizophrenia: results from a 1-year study of long-acting risperidone injection*. Schizophr Res 2005;77:215-27.
- ²⁶ Eriksson L, Almqvist A, Mehnert A, Ingham MP, Eriksson B. *Treatment with long acting risperidone significantly reduces the need for institutional psychiatric care regardless of previous treatment*. Forty-fifth Annual and Fourth Mediterranean Meeting of the Scandinavian College of NeuroPsychopharmacology (SCNP), 21-24 April 2004, Juan-les-Pins, France.
- ²⁷ Turner M, Urquhart E. *Long term benefits of treatment with risperidone long-acting injection in patients with schizophrenia*. Collegium Internationale Neuropsychopharmacology, 20-24 June 2004, Paris.
- ²⁸ Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus*. Am J Psychiatry 2005;162:441-9.
- ²⁹ Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull 1987;13:261-76.
- ³⁰ Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al.; SOHO Study Group. *The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003;(416):16-23.
- ³¹ Bilker WB, Brensinger C, Kurtz MM, Kohler C, Gur RC, Siegel SJ, et al. *Development of an abbreviated schizophrenia quality of life scale using a new method*. Neuropsychopharmacology 2003;28:773-7.
- ³² Keefe R. *Brief assessment of cognitive function in schizophrenia*. 42nd Annual NCDEU Meeting, Boca Raton, FL, 2002.
- ³³ Simpson GM, Angus JW. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. Acta Psychiatr Scand Suppl 1970;212:11-9.
- ³⁴ Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. *A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity*. Psychol Med 1983;13:177-83.
- ³⁵ Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, et al. *Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study*. Acta Psychiatr Scand 1997;95:40-3.
- ³⁶ Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. *Remission in prognosis of functional outcome: a new dimension in the treatment of patients with psychotic disorders*. Schizophr Res 2007;93:160-8.
- ³⁷ Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. *Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia*. J Psychiatr Res 2006;40:738-45.