

Schizofrenia: il problema del consenso informato al trattamento con clozapina

Schizophrenia: the issue of informed consent to treatment with clozapine

Summary

Background

There is strong evidence indicating clozapine as the most effective drug in treatment-resistant schizophrenia. Safety and tolerability issues concerning clozapine, especially the risk for blood dyscrasias, raise concerns over the degree to which patients with severe schizophrenia can actually understand information and give informed consent to treatment. Within the new Italian code of medical deontology it is stated that in the context of therapeutic procedures entailing severe risk for patients' safety, one must obtain written documentation of his/her consent. Patients' and treatment characteristics suggest careful assessment and documentation of informed consent when clozapine is proposed as a therapeutic choice.

Methods

We first conducted a literature analysis on informed consent, as well as ethical and deontological issues about treatment with clozapine. Subsequently we analyzed the new Italian code of medical deontology and discussed its implications in the specific population of treatment-resistant patients with schizophrenia in the light of a capacity-based approach. Finally we provided a highly informative, yet understandable, informed consent form.

Results

There is a lack of literature specifically tackling the issue of competence to give informed consent to treatment with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Nonetheless numerous studies indicate that among patients with psychotic disorders, treatment-related decision making abilities show a high degree of variability, and there is the need to evaluate competence to give informed consent individually. Cognitive and psychopathological variables might expose patients with treatment-resistant schizophrenia to impaired treatment-related decision-making. Considering clozapine's hematologic risk-profile and the risk for incapacity associated with severe psychosis, informed consent to treatment with clozapine must be carefully acquired and documented. We propose a standard informed consent form that could enable clinicians to acquire valid informed consent. This form provides information on formulation of clozapine, its indications, dosages, main benefits and side effects, describing in detail agranulocytosis and its consequences, but also referring to other threatening effects. Concluding, it warns on possible drug interactions.

Conclusions

Our standard informed consent form may be used by clinicians to acquire valid informed consent to treatment with clozapine.

G. Mandarelli, R. Politi,
S. Ferracuti

Dipartimento di Scienze
Psichiatriche e Medicina
Psicologica, Sapienza
Università di Roma

Key words

Clozapine • Informed consent •
Schizophrenia

Il trattamento delle forme severe di schizofrenia, resistenti a precedenti approcci con antipsicotici, di prima o seconda generazione, trova spesso una risposta efficace nell'uso della clozapina¹⁻⁴. Nonostante l'effectiveness della clozapina sia ormai sostenuta da ampie evidenze scientifiche,

Corrispondenza

Gabriele Mandarelli, Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Sapienza Università di Roma, viale dell'Università 30, 00185 Roma, Italia • Tel. +390649914591 • Fax +39064454765 • E-mail: gabriele.mandarelli@uniroma1.it.

a partire dal 1958, il farmaco ha suscitato sia forti entusiasmi che fasi di rifiuto e stigmatizzazione da parte degli psichiatri³. I risultati recenti di ampi trial quali il *Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness* (CATIE)^{4,5} o il *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* (CUTLASS)¹⁶, hanno tuttavia indicato chiaramente la clozapina quale farmaco *gold-standard* nella terapia della schizofrenia resistente.

La bassissima incidenza di discinesia tardiva e la miglior tollerabilità in relazione ai sintomi extrapiramidali rispetto agli altri antipsicotici, ha portato a considerare la clozapina il capostipite degli antipsicotici atipici. È stato ipotizzato che questo profilo favorevole sia legato alla caratteristica bassa affinità ed alla rapida dissociazione dal recettore D₂ per la dopamina⁷. Proprio per questo motivo gli antipsicotici atipici sono spesso considerati "*clozapine-like*", in riferimento alla minore incidenza di effetti avversi di tipo extrapiramidale che mostrano come gruppo, se confrontati con antipsicotici tipici.

Per contro, il rischio di induzione di gravissimi effetti avversi di tipo ematologico, ed in particolare di agranulocitosi, notoriamente possibile in corso di trattamento con clozapina (con un'incidenza $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ dei casi⁸), ha comprensibilmente comportato importanti limitazioni alla prescrivibilità del farmaco, nonostante si tratti spesso dell'unica soluzione che possa offrire concrete possibilità di miglioramento in termini di *outcome*, in pazienti con gravi forme di schizofrenia.

In Italia la clozapina trova attualmente indicazione: a) nella schizofrenia resistente; b) nella schizofrenia, se vi siano effetti collaterali di tipo neurologico gravi ed il paziente non sia trattabile con altri antipsicotici; c) nei disturbi psicotici in corso di malattia di Parkinson, se i trattamenti "classici" hanno fallito⁸. Un'ulteriore limitazione alla prescrizione è legata al quadro leucocitario iniziale, che deve essere normale, con una conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ed un valore assoluto dei granulociti neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$ ⁸. Infine occorre assicurare un monitoraggio costante della formula leucocitaria, per tutto il corso della terapia (con cadenza settimanale nelle prime 18 settimane e mensile successivamente)⁸.

Ciò premesso, le norme per l'acquisizione del consenso previste dal Codice di Deontologia Medica (CDM) nell'edizione del 1998 ed in quella successiva del 2006⁹, hanno prodotto non poche difficoltà rispetto ad una corretta applicazione delle stes-

se, in caso di prescrizione di clozapina. L'articolo 33 del CDM invita, infatti, il medico a "*fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostiche-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate*". Nel medesimo articolo si esorta inoltre il medico a coinvolgere il paziente nelle scelte decisionali terapeutiche ed a promuoverne l'adesione alle proposte diagnostiche-terapeutiche, compatibilmente con le sue capacità di comprensione. L'inizio di un trattamento con clozapina dovrebbe quindi prevedere un'esauriva informazione sui benefici ed i rischi ipotizzabili, nonché un'attenta stima delle possibilità di adesione del paziente, non solo al trattamento, ma anche ai numerosi controlli ematologici previsti.

È certamente utile soffermarsi a riflettere su quanto un paziente affetto da schizofrenia, cronica o resistente, possa essere in grado di comprendere riguardo la propria condizione, e quanto sia in grado di decidere circa il proprio trattamento, specie se complesso e non esente da effetti avversi, peraltro gravi o potenzialmente rischiosi per la vita. La risposta a questa domanda, tutt'altro che scontata, ha ovviamente importanti implicazioni in merito alla validità del consenso informato del paziente in trattamento con clozapina.

La maggioranza degli studi sulle capacità decisionali in relazione al consenso, in soggetti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico, indica l'esistenza di un'ampia variabilità delle stesse¹⁰. Più precisamente non si ravvisa generalmente una stretta associazione tra l'entità dei sintomi psicotici e le capacità decisionali in relazione al consenso; la diagnosi di schizofrenia, inoltre, non sembra rappresentare un fattore che possa far considerare escluse *a priori* tali capacità^{10,11} ed anche l'effetto delle terapie appare variabile¹². Al contrario, i livelli di disfunzione cognitiva, indipendentemente dalla condizione clinica, appaiono più strettamente associati alle capacità a prestare un consenso informato, sia in campioni di pazienti con patologie psichiatriche^{10,11,13}, che in popolazioni cliniche differenti ed eterogenee¹⁴. La presenza variabile di deficit cognitivi, quindi, essendo peraltro frequente in corso di schizofrenia e dipendente da molteplici cause^{15,16}, può certamente rappresentare un fattore in grado di limitare la capacità a prestare consenso, meritando perciò particolare attenzione in corso di valutazione. Recentemente è stato peraltro sottolineato come, anche le abili-

tà metacognitive siano implicate nella capacità di prestare consenso in pazienti con schizofrenia¹⁷. Se si considerano comunque popolazioni di pazienti psichiatrici ospedalizzati, la maggior parte di questi risulta possedere sufficienti capacità decisionali, secondo quanto evidenziato da una recente revisione sistematica della letteratura a riguardo¹⁸.

Peraltro, è stato dimostrato che le facoltà decisionali, ed in particolare le capacità di comprensione delle informazioni date dal medico al paziente, sono suscettibili di miglioramento^{19,20}, ad esempio se l'informazione è ripetuta più volte¹³, anche in soggetti con gravi forme di psicosi. Si vuol sottolineare tale aspetto poiché spesso, nella pratica clinica, si assiste ad un atteggiamento pregiudizievole nei confronti del paziente con patologie psichiatriche gravi, che può comportare una rinunciataria astensione da sforzi volti a migliorare l'effettiva validità del consenso al trattamento. Con questo non si intende sostenere che tutti i pazienti con schizofrenia siano in grado di prestare un valido consenso informato alle cure, ma piuttosto che vi è la necessità di una valutazione scrupolosa e scevra da pregiudizi del singolo caso, sia in ambito clinico che di ricerca²¹. Ciò anche alla luce degli importanti risvolti etici associati al trattamento sanitario di una popolazione vulnerabile ed a rischio di incapacità, come quella dei malati psichiatrici²². A tal riguardo occorre ricordare che esistono strumenti in grado di misurare con affidabilità la capacità a prestare consenso alle cure, tra questi il *MacArthur Competence Assessment Tool* nelle versioni per il trattamento²² e per la ricerca²³, è considerato uno dei più validi ed utilizzati.

Riteniamo, nel caso del paziente affetto da schizofrenia, che il processo di acquisizione del consenso sia da considerarsi, più che in altre situazioni, come dinamico e caratterizzato da continue fasi che si rinnovano nel tempo, dal momento che le capacità decisionali del paziente possono variare compatibilmente con il decorso clinico. Le variabili in gioco in tale processo non si limitano, verosimilmente, ad aspetti cognitivi, coinvolgendo anche dimensioni affettive, psicopatologiche e relazionali, che si influenzano vicendevolmente. In altre parole, a nostro parere, esistono diversi livelli di consenso, che possono essere raggiunti in questo caso: si va dal semplice assenso, cui spesso ci si limita nella pratica clinica quotidiana, ad un consenso pienamente informato, in cui il paziente

comprende le informazioni (diagnosi, rischi e benefici connessi al trattamento proposto, ecc.), le valuta adeguatamente rispetto alla propria condizione, vi ragiona ed infine esprime una scelta libera e non ambivalente^{24,25}. Quest'ultima condizione è ragionevolmente l'unica in grado di assicurare una piena realizzazione del rapporto medico-paziente in termini non paternalistici, consentendo inoltre di superare la diffusa visione dell'acquisizione del consenso, quale pratica prevalentemente indirizzata a tutelare il medico sul profilo della responsabilità professionale.

Esistono buone evidenze che il trattamento con clozapina sia associato al miglioramento di alcune funzioni cognitive, in particolare dell'attenzione, della fluenza verbale e delle funzioni esecutive²⁶. Si potrebbe quindi ipotizzare un progressivo miglioramento delle capacità decisionali in corso di trattamento, proprio grazie all'effetto della clozapina sulle funzioni cognitive, nonché su altre dimensioni cliniche della schizofrenia²⁷. Tale ipotesi non è attualmente suffragata da evidenze specifiche, ma appare fondata. Non vi sono infatti, a nostra conoscenza, studi che abbiano valutato specificamente le capacità decisionali in relazione al consenso, in pazienti con schizofrenia resistente, in cura con clozapina o candidati al trattamento. Ciò costituisce certamente un limite che dovrebbe essere colmato. Riteniamo, tuttavia, che si possa ipotizzare che quanto osservato sulle capacità decisionali dei pazienti psichiatrici, si possa estendere anche a pazienti con schizofrenia resistente. Se così fosse, vi sarebbe un'ampia variabilità in relazione alle capacità decisionali anche in questa condizione clinica, e le disfunzioni cognitive, potrebbero costituire i principali fattori correlati all'incapacità.

Certamente, al di là della valutazione *evidence-based* della capacità a prestare consenso, si ritiene che esista comunque un problema di natura deontologica nella prescrizione di clozapina a pazienti con schizofrenia resistente, specie in tema di applicabilità del nuovo CDM. L'articolo 35 del codice⁹ (Acquisizione del consenso) prevede che *"Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente"* e, nella fattispecie, si esorta il medico ad acquisire il consenso in forma scritta *"nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una*

manifestazione documentata della volontà della persona". Infine è specificato che "Il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico che possano comportare grave rischio per l'incolumità della persona, devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito una opportuna documentazione del consenso".

A nostro parere, l'introduzione di un trattamento con clozapina in un paziente con schizofrenia resistente richiede un consenso informato documentato e scritto, in quanto costituisce un procedimento terapeutico che, da un lato, può comportare un grave rischio per l'incolumità della persona, ma dall'altro si rende spesso strettamente necessario, nell'ottica di un miglioramento della prognosi *quoad valetudinem* ed in generale della tutela della salute del paziente. Occorre considerare, infatti, l'importanza dell'informazione al paziente con schizofrenia alla luce dell'impatto positivo che è stato dimostrato sull'atteggiamento verso il trattamento, nonché sull'esito dello stesso, dal momento che a maggior informazione-comprensione del disturbo, sembra corrispondere un esito migliore²⁸. Allo stesso modo, la qualità della relazione medico-paziente appare essere un fattore decisivo nel determinare l'atteggiamento del paziente verso il trattamento e, conseguentemente, una corretta adesione allo stesso²⁹. Il momento dell'acquisizione del consenso informato è spesso determinante a tal riguardo, rappresentando la fase iniziale di un processo terapeutico e comunque il momento di esplicitazione del legame contrattuale della stessa.

Il trattamento con clozapina dovrebbe comportare, forse più di altri, un'attentissima, dettagliata e comprensibile informazione al paziente, nonché una valutazione della sue capacità decisionali, dati i possibili rischi correlati. Sarebbe tuttavia un grave errore considerare la semplice sottoscrizione del "foglio di carta", quale momento finale del processo di acquisizione del consenso. Al contrario, questo passaggio va considerato un possibile tramite al consolidamento della relazione stessa, attraverso una maggior comprensione, oltre che il presupposto irrinunciabile alla liceità dell'atto medico.

Si propone in questa sede, un modulo di consenso informato al trattamento con clozapina che può essere utilizzato nella pratica clinica per documentare, in forma scritta, il consenso del paziente a tale trattamento. Il consenso utilizza volutamente un linguaggio relativamente semplice, pur non

trascurando i principali elementi tecnici necessari all'acquisizione di un consenso informato al trattamento con un farmaco tanto efficace, quanto associato ad un peculiare profilo di tollerabilità. Per una corretta acquisizione del consenso le informazioni dovrebbero essere fornite al paziente dedicandovi spazio e tempo adeguati. Sarà quindi indicato determinare quanto il paziente abbia compreso e quanto sia quindi in grado di assimilare. Pazienti in grado di esprimere valutazioni personali riguardo le informazioni comunicate, ed eventualmente di ragionare su terapie alternative o sui possibili risvolti sulla sua quotidianità offerti dalla cura, dimostrano buone capacità decisionali. Non è affatto detto che pazienti con schizofrenia resistente siano in grado di effettuare processi decisionali di questo tipo, specie se all'inizio del trattamento o se presentano deficit cognitivi. Esistono tuttavia delle informazioni chiave, la mancata comprensione delle quali risulta pregiudicare la validità del consenso, ed in particolare: la diagnosi con le caratteristiche principali della schizofrenia, i rischi ed i benefici principali del trattamento con clozapina, le modalità di assunzione. Non è ragionevole prescindere pertanto da questo tipo di informazioni, che il paziente deve dimostrare di comprendere ed assimilare, pena la nullità del consenso.

Nella nostra esperienza un approccio di questo tipo, ossia altamente informativo, non spaventa il paziente ma tende solitamente allo sviluppo, nel tempo, di un atteggiamento responsabilizzante. Tale obiettivo presuppone tuttavia l'esistenza di una relazione empatica tra medico e paziente. Una delle principali sfide della psichiatria contemporanea è proprio quella di estendere questa visione del rapporto medico-paziente anche a soggetti classicamente considerati "difficili" come quelli con gravi forme di schizofrenia. Pare utile infine considerare il caso di pazienti cui viene impostato un trattamento con clozapina, all'interno di un procedimento di ricovero in regime di degenza tramite trattamento sanitario obbligatorio (TSO). Considerando l'efficacia della clozapina sui comportamenti violenti^{30 31} o sulla prevenzione del suicidio^{31 32}, il suo utilizzo in acuzie non è infrequente. Spesso, tuttavia, si prosegue il trattamento, scaduti i termini del TSO, senza che vi sia una reale acquisizione del consenso che, se poteva essere procrastinata nel momento dell'acuzie e quindi del rifiuto della stessa terapia, non trova ragione di esserlo ulteriormente nel momento in cui il provvedimento trova termine.

Modulo di Consenso Informato al trattamento con clozapina

Legga attentamente le informazioni di seguito riportate che riguardano il trattamento con il farmaco clozapina (Leponex®)

Con il presente modulo il suo psichiatra le chiede di prestare consenso al trattamento con il farmaco clozapina, che è indicato per il disturbo mentale che le è stato diagnosticato.

Lei non è obbligato ad assumere clozapina, né a prestare il presente consenso. Tuttavia il suo psichiatra ritiene che questo farmaco possa esserle utile, quindi si assicuri di aver ben compreso i benefici ed i rischi associati al trattamento che le viene proposto. Comunichi pure qualsiasi suo dubbio o richiesta al suo psichiatra, che le fornirà tutte le informazioni di cui ha bisogno, anche ripetendole, se necessario. Riceverà una copia del presente Modulo di Consenso Informato.

Che cosa è la clozapina e quando si usa

La clozapina è un farmaco classificato tra gli antipsicotici, ed è indicato nel trattamento delle seguenti patologie:

- 1) nella *schizofrenia*, i cui sintomi non hanno risposto a precedenti trattamenti (anche definita "schizofrenia resistente");
- 2) nella *schizofrenia*, se si sono sviluppati effetti collaterali di tipo neurologico gravi con precedenti trattamenti farmacologici, non trattabile con altri farmaci antipsicotici;
- 3) nei *disturbi psicotici* in corso di malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica.

La clozapina esiste in commercio sotto forma di compresse da 25 mg e da 100 mg con il nome di Clozapina Chiesi o di Leponex®; le due formulazioni sono considerate equivalenti.

Le compresse di clozapina si assumono per bocca, solitamente due o tre volte al giorno (a colazione, a pranzo, a cena), la dose maggiore si assume, di solito, alla sera. Le compresse vanno assunte tutti i giorni con regolarità, senza interruzioni.

Inizialmente le verrà prescritta una dose più bassa, che verrà aumentata lentamente e progressivamente per evitare possibili effetti collaterali. Il dosaggio diverrà poi stabile e sarà compreso tra i 200 ed i 450 mg al giorno. Il suo psichiatra potrebbe comunque prescriverle, se necessario, un dosaggio superiore o variarlo nel tempo, in base alle sue condizioni.

Quali sono i benefici derivanti dall'assunzione di clozapina?

La clozapina è un farmaco che si è dimostrato tra i più efficaci in quei casi di schizofrenia in cui precedenti trattamenti non avevano portato a risultati soddisfacenti. In molti casi che non avevano risposto a precedenti trattamenti, il passaggio a clozapina ha assicurato un miglioramento significativo dei sintomi. Questo miglioramento spesso può richiedere molti mesi per realizzarsi, e infatti la clozapina si assume solitamente per lunghi periodi.

Se nel corso di precedenti trattamenti con farmaci antipsicotici lei ha avuto effetti collaterali gravi di tipo neurologico (tremori, movimenti involontari, spasmi, contrazioni muscolari) è possibile che questi scompaiano o diminuiscano notevolmente.

Il suo psichiatra la seguirà attentamente durante tutto il periodo di assunzione della clozapina, valutando nel tempo il decorso del suo disturbo e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali.

Nonostante le prove scientifiche esistenti indichino un effetto benefico sui sintomi della schizofrenia nella maggioranza delle persone che assumono clozapina, non esiste garanzia che lei possa trarre un beneficio dal trattamento con clozapina.

Quali sono i possibili rischi della clozapina?

Innanzitutto lei dovrà effettuare un prelievo di sangue (emocromo con formula leucocitaria) prima dell'inizio del trattamento. Tale esame dovrà mostrare un numero totale di globuli bianchi $\geq 3500/\text{mm}^3$, ed un valore assoluto dei granulociti neutrofili $\geq 2000/\text{mm}^3$. Se questi requisiti non fossero rispettati, la clozapina non sarà indicata per lei e le verrà proposto un trattamento alternativo.

Successivamente, lei dovrà effettuare un prelievo di sangue ogni settimana per le prime 18 settimane di trattamento. In seguito tale controllo del sangue dovrà continuare ad essere effettuato, per tutta la durata del trattamento, almeno una volta al mese. Questa precauzione è legata al possibile rischio di una grave riduzione del livello di globuli bianchi nel sangue, ed in particolare dei granulociti neutrofili ("agranulocitosi"). L'agranulocitosi è un'evenienza che potrebbe mettere a rischio la sua vita, nel caso in cui si dovesse verificare. Questo evento è considerato "poco frequente". Il rischio di agranulocitosi è più alto nelle prime 18 settimane (32 casi su 100000 pazienti trattati) e diminuisce progressivamente col tempo. Il suo psichiatra terrà costantemente sotto controllo il valore dei suoi leucociti: se questo dovesse scendere al di sotto dei livelli stabiliti (leucoci-

ti $\leq 3000/\text{mm}^3$, neutrofili $\leq 1500/\text{mm}^3$) il trattamento verrà interrotto e sostituito con un altro. In questi casi, dopo la sospensione, solitamente i livelli di globuli bianchi ritornano nella norma.

La clozapina è associata ad aumentato rischio di una patologia infiammatoria del cuore chiamata "miocardite". Questa evenienza è più frequente nei primi 2 mesi di terapia. La miocardite è classificata tra gli eventi avversi molto rari. Se dovesse sviluppare sintomi quali: tachicardia, cardiopalmo, battito cardiaco irregolare, affaticamento, mancanza di fiato dovrà contattare immediatamente il suo psichiatra. Le verrà, in ogni caso, effettuato un elettrocardiogramma di controllo prima di cominciare ad assumere clozapina e successivamente verrà rivalutato nelle visite di controllo.

Durante il trattamento con clozapina è possibile l'insorgenza di stitichezza (stipsi). Una stipsi grave può essere indicativa della paralisi della muscolatura dell'intestino ("ileo paralitico"): per tale motivo se

dovesse notare l'insorgenza di stipsi, dovrà comunicarlo subito al suo medico.

Durante il trattamento con clozapina potrebbero verificarsi aumenti transitori della temperatura corporea (febbre) $> 38^\circ\text{C}$, specie nelle prime tre settimane, questa febbre è generalmente benigna. Se dovesse notare la comparsa di sintomi che ricordano quelli dell'influenza, come febbre o mal di gola, è importante che contatti immediatamente il suo medico. La febbre potrebbe, inoltre, indicare la presenza di altri effetti avversi gravi quali l'agranulocitosi o la sindrome neurolettica maligna.

La clozapina può interagire con altri farmaci, quindi comunichi al suo psichiatra tutte le altre medicine che sta assumendo o che le verranno prescritte in futuro da altri specialisti o dal suo medico di famiglia. Dal momento che sono possibili numerosi altri effetti avversi con l'uso di clozapina, è importante che lei si rechi alle visite di controllo con regolarità, come concordato con il suo psichiatra.

Il/la sottoscritto/a _____ dopo aver letto le informazioni sopra riportate avendole adeguatamente comprese, e dopo essere stato informato in modo ritenuto da me soddisfacente

DO IL MIO CONSENSO

NON ACCONSENTO

al trattamento con clozapina (Leponex®)

Firma del paziente

Nome e cognome del medico che ottiene il consenso

Firma del medico

Autorizzo inoltre al trattamento dei miei dati personali _____ (Professionista, Ente o società preposta), esclusivamente a fini di diagnosi e cura, in accordo con quanto previsto in materia di protezione dei dati personali dal Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196

Lì _____

Data ____/____/____

Bibliografia

¹ Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. *Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine vs. other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia*. Schizophr Bull 2006;32:715-23.

² Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. *Second-generation vs. first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet 2009;373:31-41.

³ Hippus H. *A historical perspective of clozapine*. J Clin Psychiatry 1999;60:22-3.

- 4 McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine vs. olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
- 5 Lieberman JA, Stroup S, McEvoy J, 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.
- 6 Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs. first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-87.
- 7 Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.
- 8 Leponex®, Novartis Farma S.p.A. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Data di revisione del testo: novembre 2006.
- 9 Federazione Nazionale degli Ordini Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di Deontologia Medica 2006 (<http://www2.fnomceo.it>).
- 10 Palmer BW, Dunn LB, Appelbaum PS, Jeste DV. Correlates of treatment-related decision-making capacity among middle-aged and older patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:230-6.
- 11 Jeste DV, Depp CA, Palmer BW. Magnitude of impairment in decisional capacity in people with schizophrenia compared to normal subjects: an overview. *Schizophr Bull* 2006;32:121-8.
- 12 Moser DJ, Reese RL, Schultz SK, Benjamin ML, Arndt S, Fleming FW, et al. Informed consent in medication-free schizophrenia research. *Am J Psychiatry* 2005;162:1209-11.
- 13 Palmer BW, Jeste DV. Relationship of individual cognitive abilities to specific components of decisional capacity among middle-aged and older patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:98-106.
- 14 Raymont V, Bingley W, Buchanan A, David AS, Hayward P, Wessely S, et al. Prevalence of mental incapacity in medical inpatients and associated risk factors: cross-sectional study. *Lancet* 2004;364:1421-7.
- 15 Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
- 16 Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2033-46.
- 17 Koren D, Poyurovsky M, Seidman LJ, Goldsmith M, Wenger S, Klein EM. The neuropsychological basis of competence to consent in first-episode schizophrenia: a pilot metacognitive study. *Biol Psychiatry* 2005;57:609-16.
- 18 Okai D, Owen G, McGuire H, Singh S, Churchill R, Hotopf M. Mental capacity in psychiatric patients: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2007;191:291-7.
- 19 Dunn LB, Lindamer LA, Palmer BW, Golshan S, Schneiderman LJ, Jeste DV. Improving understanding of research consent in middle-aged and elderly patients with psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:142-50.
- 20 Carpenter WT, Gold JM, Lahti AC, Queern CA, Conley RR, Bartko JJ, et al. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:533-8.
- 21 Capron AM. Ethical and human-rights issues in research on mental disorders that may affect decision-making capacity. *N Engl J Med* 1999;340:1430-4.
- 22 Grisso T, Appelbaum PS. *MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment (MacCAT-T)*. Sarasota: Professional Resource Press 1998.
- 23 Appelbaum PS, Grisso T. *The MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research (MacCAT-CR)*. Sarasota: Professional Resource Press 2001.
- 24 Appelbaum PS. Assessment of patients' competence to consent to treatment. *N Engl J Med* 2007;357:1834-40.
- 25 Consensus Conference. Il consenso al trattamento in Psichiatria. Roma 8-9 maggio 1998. In: *Le linee guida della SOPSI per la farmacoterapia psichiatrica* http://sopsi.archicoop.it/italiano/rivista/linee_guida.htm.
- 26 Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.
- 27 Brugnoli R, Tarsitani L, Mandarelli G, Fini C, Pancheri P. Schizofrenia: il problema delle dimensioni psicopatologiche. *Ital J Psychopathol* 2008;14:36-50.
- 28 Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:336-46.
- 29 Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:717-24.
- 30 Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1999;12:43-6.
- 31 Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61:3:4-9.
- 32 Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2003;17:273-80.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare la dott.ssa Susanna Poggi di Novartis S.p.A. per aver fornito la scheda tecnica autorizzata del Leponex®.