

# Una valutazione ragionata delle principali linee guida internazionali sulla farmacoterapia della schizofrenia

*An appraisal of the major Guidelines on the pharmacotherapy of schizophrenia*

## Summary

*This review focuses on a comparative analysis on international Guidelines for the treatment of schizophrenia and, more generally, on specific literature, starting from the 2004 APA Guidelines. The first issue taken into consideration is treatment: general purpose of drug treatment is generally distinguished from specific target as well as needs of specific therapeutic practices are distinguished from theoretical aspects of optimal treatment. Guidelines refer to a global reduction in symptoms, primarily in terms of potential clinical recovery. The complexity of schizophrenia implies the need to consider different options for treatment due to the clinical phase of the disorder and other critical factors. The choice of drug treatment is thus considered as a priority in the acute phase of schizophrenia and should be considered as continuous and possibly indefinite, if the response is inadequate or there are frequent relapses over time. The definition of clinical phases of schizophrenia is linked to the chosen reference. The analysis then focuses on the pharmacological treatment of schizophrenia in its various phases, with particular reference to similarities/differences and*

*limitations of the Guidelines. The impression given by a comparative reading of the Guidelines taken into consideration, is that of a general separation between indications for pharmacological management of schizophrenia and clinical practice, both in the acute and chronic phase.*

*Authors then examine the general recommendations to specific drugs focusing particularly on the relationship between first and second generation antipsychotics, with an analysis of comparative efficacy and special considerations (eg, negative symptoms, cognitive symptoms, resistance); recommendations regarding antipsychotic therapy in schizophrenia and early-onset time and duration and treatment strategies are also described and commented.*

*Particular attention is devoted to side effects and monitoring of physical health, both in terms of neurological effects (Tables II-III) and of effects on sexual (Table IV) and hepatic function. Much space is devoted to emerging issues such as metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, diabetes (Tables VI) and cardiovascular risk (Table VII) with emphasis on the growing awareness that many side effects, especially metabolic ones, require particular care with a multidisciplinary approach.*

G. Muscettola\*, A. Rossi\*\*, S. Scarone\*\*\*

\* Dipartimento di Neuroscienze, Psichiatria, Università di Napoli "Federico II";

\*\* Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università de L'Aquila; \*\*\* Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano

## Introduzione

Lo sviluppo delle Linee Guida (LG) in medicina nasce dalla necessità di organizzare in maniera sistematica l'aumento delle conoscenze scientifiche, di favorirne la disseminazione sistematica e l'applicazione cercando di uniformare i trattamenti in base a standard di qualità definiti ed accettati dalla comunità scientifica<sup>1,2</sup>.

### Key words

*Guidelines • Schizophrenia • Treatment • Antipsychotics • Side effects • Efficacy*

### Corrispondenza

Alessandro Rossi, Institute of Experimental Medicine, Section of Psychiatry, University of L'Aquila, Località Coppito II, 67100 L'Aquila, Italia • E-mail: alessandro.rossi@cc.univaq.it

La lettura delle parti introduttive di ogni LG tende a definire con grande attenzione i limiti delle stesse. Ad esempio l'*American Psychiatric Association* (APA) specifica che le LG non servono come "standard di cura", il quale invece va stabilito sulla base dei dati clinici disponibili per ogni singolo paziente ed è sensibile agli sviluppi scientifici e tecnologici che a loro volta hanno un grande impatto sulla pratica clinica. Nonostante le LG tendano ad essere sviluppate prevalentemente da persone con elevata esperienza in ambito clinico, il contributo dei ricercatori viene ritenuto utile per l'integrazione di conoscenze più recenti. Tale distinzione resta più formale per quei paesi, come gli Stati Uniti, dove la distinzione tra clinica e ricerca è più marcata. Non sfuggerà al lettore come il problema "tempo" svolga un ruolo rilevante in tale pratica<sup>3</sup>: ovvero, la rapidità della traslazione dei dati della ricerca nella pratica clinica, la valutazione degli stessi in ambito clinico e la definizione di standard di intervento. Poiché la pubblicazione di LG non esaurisce la problematica affrontata, non deve sorprendere che questo processo una volta innescato diventa praticamente inarrestabile proliferando all'infinito.

Una prima valutazione deve essere fatta sulle differenze nell'approccio utilizzato per la formulazione delle LG, fermo restando che a tutte dovrebbe essere riconosciuto il valore di "utilità clinica". Ad esempio, lo sviluppo di algoritmi decisionali si auspica di "migliorare la qualità della cura delle persone affette da schizofrenia" e sostanzialmente parte da un farmaco di riferimento A per poi passare ad un farmaco B in caso di non risposta e/o non compliance. Nella gerarchia delle procedure (prove) attualmente in uso, le opinioni degli esperti sono considerate come livello (non elevato) medio al quale si ricorre in assenza di prove sperimentali o per casi (quesiti) particolari. Formulare raccomandazioni sulla base dell'esperienza derivante dalla migliore pratica clinica in aree dove la sperimentazione non è effettuabile può peraltro risultare molto utile<sup>12</sup>. Questa tipologia di principi è stata adottata nella presente linea guida e viene segnalata con l'acronimo BPC (Buona Pratica Clinica raccomandata).

### **Diffusione e applicabilità delle LG**

Se il lavoro svolto dalle Società Scientifiche, dalle agenzie regolatorie e dagli esperti è utile per assicurare la migliore formulazione possibile dello stato delle conoscenze relative al trattamento

della schizofrenia, resta da valutare l'impatto reale delle LG stesse nella pratica quotidiana. La loro lunghezza – dalle 184 pagine dell'APA<sup>4</sup> alle circa 90 della *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP)<sup>5 6</sup> – e la complessa implementazione rischiano di rendere il lavoro svolto di scarsa utilità clinica, vanificando lo scopo primario. Se accanto a questo problema si aggiunge l'enorme diffusione di impiego *off-label* dei farmaci in commercio, il quadro complessivo non sembra ottimistico. Vanno quindi individuate aree di intervento per una reale possibilità di applicazione delle LG. Nonostante un'accurata implementazione necessiti di grandi risorse – non sempre disponibili – possono essere individuati alcuni strumenti che facilitino tale processo. Ad esempio tecniche di apprendimento di équipe, seminari interattivi basati su case report o "casi illustrati" ed educazione interprofessionale potrebbero costituire utili modelli per un'adeguata applicazione e diffusione delle LG nei servizi<sup>7</sup>.

## **LG per il trattamento farmacologico della schizofrenia: gli aspetti generali**

### **Premesse**

Le LG disponibili per il trattamento della schizofrenia sono molteplici e generalmente non limitate al trattamento farmacologico; la presente analisi comparativa viene ristretta alle LG dell'APA del 2004<sup>4</sup>, aggiornate in maniera concisa nel 2009<sup>8</sup>, a quelle del *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) del 2003<sup>9</sup>, aggiornate nel 2009<sup>10</sup> ed a quelle della WFSBP del 2005<sup>5 6</sup>: queste ultime sono le uniche specificamente dedicate ai trattamenti farmacologici.

Altre LG o algoritmi terapeutici non sono stati inclusi nella presente valutazione per ragioni differenti: alcune perché non recenti (*Patient Outcomes Research Team*, PORT, 1998<sup>11</sup>), altre perché basate su criteri di valutazione delle evidenze differenti da quelli delle LG (elaborate per consenso espresso da esperti come l'*Expert Consensus* di Kane del 2003<sup>12</sup> o formulate sulla base dell'elaborazione statistica del grado di consenso tra esperti come il *Texas Medication Algorithm Project*, TMAP, del 1999<sup>3</sup>). Tuttavia, la gran parte delle LG prodotte negli ultimi quindici anni sono state utilizzate come riferimento dagli estensori delle LG dell'APA, NICE e WFSBP.

Nel trattamento farmacologico viene distinto il bersaglio specifico (*target*), dalla finalità generale del trattamento farmacologico (*goal*), distinguendo tra necessità della prassi terapeutica specifica e aspetti teorici di un trattamento ottimale. Le LG fanno riferimento in maniera globale alla riduzione dei sintomi in termini di miglioramento, remissione e potenzialmente di guarigione clinica; alla riduzione o all'eliminazione delle ricadute; al maggior miglioramento possibile delle capacità di adattamento del paziente; al recupero di una qualità di vita soddisfacente o almeno prossimo a quello della fase premorboza ed, infine, al supporto per i parenti o le figure significative che circondano il paziente.

La complessità della schizofrenia comporta la necessità di considerare le diverse possibilità di trattamento in ragione della fase clinica del disturbo, della necessità di ospedalizzazione, delle differenti competenze professionali (non unicamente medico-psichiatriche), del grado di accettazione del paziente e dei familiari fino alla terapia farmacologica e talvolta anche delle scelte ideologiche e culturali del terapeuta.

La scelta del trattamento farmacologico è considerata in maniera unanime come prioritaria nella fase acuta della schizofrenia ed indicata come continua e forse anche indefinita, qualora la risposta sia insufficiente o ci siano frequenti ricadute nel tempo.

La definizione delle fasi cliniche della schizofrenia è invece legata al riferimento scelto, che può essere la fase di malattia del paziente (prodromica, acuta, cronica, difettuale) o la fase di trattamento (acuto, stabilizzazione, mantenimento, resistenza, trattamento indefinito). Le LG utilizzano entrambi i possibili riferimenti spesso sovrapponendoli, ingenerando così confusione: la fase acuta può riferirsi all'esordio o a ricadute in fase precoce del disturbo, condizioni che richiedono una stabilizzazione; oppure il trattamento della possibile resistenza può rendersi necessario non solo nella fase acuta ma anche in quella cronica.

La fase prodromica della schizofrenia, anche se attualmente non è più riconosciuta nei criteri di inclusione del DSM-IV-TR (APA, 2000), è particolarmente rilevante, se non altro nella differenziazione dall'esordio del disturbo e nel determinismo della soglia dell'intervento farmacologico. La definizione di fase prodromica è problematica in psichiatria, ed in particolare nella schizofrenia, per la sua natura di solito retrospettiva e per i suoi confini

sfumati rispetto alla condizione premorboza; essa è legata alla comparsa di sintomi psicotici positivi o negativi, spesso isolati, o a specifiche alterazioni del funzionamento psicosociale (elementi di disorganizzazione comportamentale, caduta di funzionamento scolastico o lavorativo)<sup>13</sup>.

Parimenti complessa è la distinzione tra fase di esordio e/o fase acuta, generalmente riferita alla comparsa dell'intero quadro sintomatologico che definisce la diagnosi di schizofrenia, ma spesso anche al primo contatto specialistico o alla prima ospedalizzazione.

La fase di stato, meglio definibile in ragione della sua durata protratta, considerando le caratteristiche evolutive della schizofrenia, comprende sia le forme cliniche nelle quali i sintomi sono assenti o molto ridotti rispetto all'esordio, sia le forme cliniche dove prevale la compromissione del funzionamento individuale e relazionale, che precede la possibile evoluzione difettuale del disturbo. Infatti, nella fase di stato sono clinicamente distinguibili sottofasi con ricadute, stabilizzazione sintomatologica e lento, progressivo deterioramento.

Nella presente valutazione comparativa verranno omessi, anche se hanno un ruolo centrale, i riferimenti alle caratteristiche cliniche della schizofrenia ed alla necessità di un corretto inquadramento diagnostico presenti in maniera molto simile in tutte e tre le LG selezionate.

### **Indicazioni generali di trattamento**

Le LG dell'APA<sup>4</sup> prevedono, nella elencazione degli aspetti generali, sostanzialmente due elementi. La prima indicazione è la istituzione di un piano preliminare di trattamento in termini di scelta, tipo e *setting* di esecuzione (*ambulatoriale, Day Hospital, ricovero*). Nel piano di trattamento devono essere inclusi il trattamento delle patologie mediche e psichiatriche in comorbilità, il sostegno a possibili difficoltà sociali e di funzionamento del paziente, l'integrazione tra le varie figure professionali che operano intorno al paziente e l'adeguata raccolta di documentazione dei trattamenti pregressi a cui è stato sottoposto il paziente. La seconda indicazione è la promozione di una alleanza terapeutica con il paziente, con una corretta e continuativa aderenza al programma di trattamento ed un'adeguata terapia psico-educazionale del paziente e dei familiari. La LG del NICE del 2003<sup>9</sup>, aggiornate al 2009<sup>10</sup>, nelle raccomandazioni generali sottolineano i seguenti punti fondamentali:

1. la presa in carico, il consenso al trattamento e l'alleanza terapeutica;
2. la persistenza dello stigma nei confronti della schizofrenia, che in parte è sostenuto dallo stesso linguaggio degli operatori sanitari che attribuiscono al disturbo un significato di ineluttabilità e completo coinvolgimento;
3. il supporto ai familiari ed ai *carers* del paziente schizofrenico;
4. in una sezione separata viene discusso il problema della salute fisica dei pazienti schizofrenici, in termini di più elevata morbilità, mortalità e morbilità iatrogena degli psicofarmaci.

Le LG della WFSBP <sup>5 6</sup> nelle raccomandazioni generali seguono completamente le indicazioni delle altre due LG, in termini di programmazione dell'intervento e di creazione e mantenimento dell'alleanza terapeutica con il paziente e con i familiari.

### LG per il trattamento farmacologico della schizofrenia nelle sue varie fasi

Le LG dell'APA <sup>4</sup> forniscono raccomandazioni per il trattamento della schizofrenia in rapporto alla fase del disturbo sottolineando che l'intervento farmacologico deve essere correlato alla gravità del quadro clinico, e non deve essere necessariamente effettuato in regime di ospedalizzazione del paziente.

Nella fase acuta, il trattamento con antipsicotici è considerato fondamentale, deve essere impostato il più precocemente possibile: è necessario controllare l'agitazione e l'aggressività auto- ed etero-diretta, ma vengono rimandate alla legislazione dei singoli stati della Confederazione degli Stati Uniti le modalità di un eventuale trattamento coatto.

La gestione del rifiuto del paziente in condizioni di non emergenza prevede il coinvolgimento dei familiari: non meglio precisate interazioni psicoterapiche sono le uniche possibili strategie suggerite. Per la sequenza dell'intervento farmacologico viene proposto uno specifico algoritmo.

Le raccomandazioni sono integrate con suggerimenti di trattamenti associati con altre classi di farmaci (benzodiazepine, BDZ) e l'impiego di terapia elettroconvulsivante (TEC) soprattutto per le forme catatoniche.

Le LG propongono una fase di stabilizzazione tesa alla prevenzione delle ricadute, all'adattamento del paziente alla vita comunitaria ed al consolidamento

della remissione ed alla promozione della guarigione. Viene sottolineata la mancanza di riferimenti specifici in letteratura per la gestione con farmaci di tale fase e generalmente indicato il mantenimento con la stessa terapia e lo stesso dosaggio del farmaco per almeno sei mesi, con particolare attenzione a minimizzare le reazioni avverse a medio e lungo termine delle terapie farmacologiche.

Le LG appaiono ancora meno definite relativamente a specifiche indicazioni dei trattamenti psicofarmacologici nella fase di stato della schizofrenia ed il loro ruolo appare gerarchicamente secondario ai diversi possibili interventi psicosociali. Gli antipsicotici sono considerati come indispensabili per prevenire il rischio di ricadute nei 5 anni successivi alla remissione sintomatologica, anche se la loro capacità di controllare l'eventuale perdita di funzionamento e la sintomatologia negativa viene riconosciuta come limitata.

Particolare attenzione deve essere prestata alla ricerca della dose ottimale minima che possa prevenire le ricadute, dal momento che le dosi elevate, indipendentemente dalla tipologia dell'antipsicotico (tipico o atipico), si associano a minore tollerabilità generale, specificatamente neurologica, per gli antipsicotici tipici. Anche in questa fase, ma con minor forza, viene indicato il possibile impiego della TEC di mantenimento in associazione con gli antipsicotici.

In maniera sommaria e standardizzata (suggerendo l'impiego della clozapina) viene citato il complesso problema della resistenza al trattamento farmacologico.

Le LG del NICE <sup>9 10</sup> forniscono in maniera specifica delle indicazioni (*guidance*) per tutte le fasi della schizofrenia e sottolineano l'importanza di fornire al paziente ed ai *carers* fiducia ed ottimismo, di garantire un approccio sensibile alle differenze etniche e culturali, ma soprattutto precoce, articolato e condiviso con i *carers* stessi. In particolare viene sottolineata l'importanza di acquisire il consenso del paziente attraverso specifiche informazioni sul disturbo e sul trattamento, includendo sempre i familiari. Le raccomandazioni al riguardo indicano la necessità di una valutazione della capacità mentale, riferendosi a specifiche disposizioni di legge in vigore in Gran Bretagna. Particolarmente originale, anche se distante dalla prassi clinica italiana, il concetto di acquisire un parere indipendente (*second opinion*) sulla diagnosi di schizofrenia per il paziente da trattare.

Relativamente al trattamento farmacologico viene esplicitato come questa strategia sia efficace sia in acuto che nella prevenzione delle ricadute, ma non in misura del tutto soddisfacente, considerando che fino al 40% dei pazienti trattati mostra una risposta inadeguata ai trattamenti con antipsicotici.

Le LG distinguono un trattamento precoce, della fase acuta, della fase precoce post-acuta e della promozione della guarigione (di stato) utilizzando un approccio classificatorio misto che considera insieme la fase del disturbo e la priorità d'intervento del terapeuta.

Nella fase precoce dell'intervento viene sottolineata, la necessità di un pronto riferimento ai servizi e di un intervento farmacologico, se necessario. Viene suggerito l'impiego di farmaci per os e l'acquisizione non solo della disponibilità del paziente dopo una corretta informazione, ma anche quella del carer. Viene sconsigliata la neurolettizzazione rapida e l'associazione di più antipsicotici; in generale le indicazioni delle LG sono per un impiego prudente delle dosi e per un controllo continuativo degli effetti clinici e di quelli avversi.

Per il trattamento farmacologico della fase acuta, intesa come esacerbazione o ricaduta sintomatologica, è indicata la stessa strategia d'intervento della fase precoce, ma è prevista la possibilità di una rapida sedazione, soprattutto se sono presenti comportamenti violenti.

Le LG nella fase post-acuta prevedono la possibilità di sospendere la terapia antipsicotica, informando il paziente sui rischi di ricaduta nei primi due anni successivi e monitorando la condizione clinica per lo stesso periodo.

Le LG sui trattamenti farmacologici nella fase di promozione della guarigione (fase stabilizzata o cronica), ribadendo i criteri generali delle altre fasi, sconsigliano la scelta di terapie intermittenti o mirate alla comparsa di specifici sintomi (*target*) e suggeriscono l'impiego di preparazioni a rilascio prolungato.

Per i pazienti resistenti viene proposta la possibilità di assumere clozapina e, in caso di ulteriore mancata risposta, di associare un secondo antipsicotico.

Nel confronto tra antipsicotici tipici ed atipici si riporta che gli atipici hanno un migliore profilo di tollerabilità neurologica rispetto ai tipici, ma non una maggiore efficacia.

Redatte nel 2005, le LG del WFSBP<sup>5,6</sup>, utilizzano come riferimento quelle dell'APA<sup>4</sup> e quelle meno recenti del NICE<sup>9,10</sup>, ma considerano anche

diverse altre LG internazionali, comprese quelle dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2000<sup>14</sup>. Queste LG sono specificamente dirette al trattamento farmacologico della schizofrenia e come quelle dell'APA<sup>4</sup> distinguono una fase acuta, una di stabilizzazione ed una di stato.

Le indicazioni di queste LG per il trattamento della fase acuta della schizofrenia sono sovrapponibili a quelle proposte da quelle dell'APA<sup>4</sup> e del NICE<sup>9,10</sup> in termini di priorità e rapidità d'istituzione degli antipsicotici. La scelta è indirizzata alla preferenza per quelli di seconda generazione (atipici) in ragione della migliore tollerabilità (neurologica), mentre a quelli di prima generazione (tipici) viene riconosciuta una sicura efficacia sulla base di più di 100 studi contro placebo: viene però suggerito un loro impiego con cautela e progressione nella titolazione per evitare sgradevoli o gravi reazioni avverse neurologiche, quali disturbi extrapiramidali (EPS) e discinesia tardiva (DT).

Nel caso di episodi multipli vengono ancora preferiti gli antipsicotici atipici sulla base della loro maggiore tollerabilità, che garantisce una maggiore aderenza ai trattamenti protratti nel tempo. Inoltre, in maniera meno categorica rispetto alle LG del NICE<sup>9,10</sup>, viene sottolineato che le alte dosi e la titolazione rapida degli antipsicotici di prima generazione non garantisce una maggiore efficacia e nel contempo un aumento del rischio di reazioni avverse.

Per il trattamento della farmaco-resistenza, ugualmente sono proposte le stesse indicazioni delle altre due LG precedentemente citate: impiego della clozapina, associazione di un secondo antipsicotico di seconda generazione (es. risperidone o sulpiride), pur riconoscendo le limitate evidenze a supporto di tale scelta. Vengono suggeriti anche potenziamenti con antidepressivi, stabilizzatori ed eventualmente TEC, utilizzabile anche per le forme catatoniche.

Nella fase di mantenimento, da un minimo di 2 anni fino ad un trattamento indefinito, viene indicata la preferenza per la monoterapia ed il trattamento continuativo, ma viene riconosciuta la difficoltà di individuare le dosi minime efficaci per prevenire le ricadute.

Nel testo delle LG, è espressamente affermato che, dagli studi condotti sulle singole molecole, gli antipsicotici atipici garantiscono un'efficacia pari o anche superiore a quelli di prima generazione nella prevenzione delle ricadute e nella soppressione

dei sintomi psicotici. Anche se viene riconosciuto come tali affermazioni siano controverse, esse non hanno potuto tener conto della pubblicazione di diversi studi espressamente citati nel *Guideline Watch* dell'APA nel 2009<sup>8</sup>, che sembrano concordemente contraddire l'affermazione di una superiorità degli antipsicotici atipici rispetto a quelli di tipici<sup>15-17</sup>.

## Somiglianze e differenze tra le LG

### Aspetti generali

Dal momento che gli estensori delle LG hanno utilizzato in larga misura gli stessi riferimenti in letteratura, review di letteratura e meta-analisi, esistono notevoli somiglianze tra le tre LG analizzate, quando si confrontano le indicazioni relative ai trattamenti farmacologici.

Relativamente agli aspetti generali, le LG dell'APA e del NICE<sup>4 9 10</sup> concordano sulla necessità di un piano di trattamento e sull'importanza di stabilire un'alleanza terapeutica. Le LG del NICE<sup>9 10</sup> inoltre sottolineano l'importanza di ridurre lo stigma associato alla schizofrenia e anche all'uso peggiorativo del termine *psicotico* e *schizofrenico* nel linguaggio degli operatori psichiatrici. Sicuramente in queste LG viene maggiormente sottolineata la necessità di partecipazione e di decisione nella scelta della terapia da parte del paziente e dei familiari.

### I trattamenti farmacologici

La valenza primaria dei trattamenti farmacologici nella fase acuta è riconosciuta da tutte e tre le LG, così come è riconosciuta la progressiva maggiore rilevanza dei trattamenti psicosociali nella fase di stabilizzazione e di stato del disturbo, rispetto alla fase acuta.

In fase acuta di trattamento nel testo delle LG dell'APA<sup>5</sup> è più evidente l'indicazione della necessità di controllo dei disturbi comportamentali e del rischio suicidario rispetto a quelle del NICE<sup>9 10</sup>, che sottolineano in maniera più evidente l'importanza della partecipazione decisionale di pazienti e parenti nella scelta delle terapie farmacologiche in tutte le fasi cliniche del disturbo.

In misura simile, le tre LG stabiliscono la necessità di una precocità e continuità anche indefinita dei trattamenti farmacologici, dell'inutilità di rapide neurolettizzazioni e di dosi eccessive. Vi è concordanza anche sulla flessibilità nell'indicazione all'ospedalizzazione e sulla necessità di esplo-

rare possibilità di programmi alternativi ad essa. La preferenza per gli antipsicotici atipici è comune alle tre LG, sulla base della loro migliore tollerabilità neurologica, che facilita l'aderenza al trattamento soprattutto a lungo termine.

Molto distante dalla realtà della prassi terapeutica italiana è l'indicazione concorde del trattamento anticonvulsivante in acuto, nella resistenza al trattamento, ma anche, per le LG dell'APA<sup>4</sup>, l'impiego della TEC in mantenimento. Decisamente più prudenti le conclusioni delle LG della WFSBP<sup>5 6</sup> con livello C di evidenza circa l'impiego della TEC.

Concordi le tre LG nell'impiego dei farmaci antipsicotici in formulazione a rilascio prolungato nei pazienti con ridotta aderenza al trattamento e che accettano o scelgono, secondo le LG del NICE<sup>9 10</sup>, una terapia parenterale. Le LG della WFSBP<sup>5 6</sup> sottolineano pari efficacia delle formulazioni *long-acting* degli atipici non sia definita, essendo limitati gli studi specifici sugli atipici al momento della pubblicazione delle LG stesse.

Le recenti *Guideline Watch* dell'APA<sup>8</sup> includono anche informazioni sul paliperidone formulazione *extended release* (ER).

Relativamente al fenomeno della resistenza al trattamento farmacologico, le indicazioni appaiono molto simili tra le tre LG, ma convenzionali e poco convincenti per un problema clinico così frequente e complesso: prima scelta la clozapina, associazione con un altro antipsicotico in caso di mancata risposta, eventuale potenziamento con antidepressivi e stabilizzanti dell'umore. Su tale ultima strategia, le LG del WFSBP<sup>5 6</sup> si pronunciano in maniera generica.

### Limiti e carenze delle LG

L'impressione che si ricava dalla lettura comparativa delle tre LG è quella di una generale distanza tra indicazioni fornite per la gestione farmacologica della schizofrenia e prassi clinica, sia in fase acuta che in fase cronica. Viene presupposta una disponibilità di servizi per l'urgenza-emergenza, presenti in Italia solo in limitate realtà assistenziali; viene indicata un'articolata integrazione di servizi ed operatori nella gestione della cronicità della schizofrenia con competenze differenziate, che ancora una volta non sono la regola nella realtà italiana: considerando quindi le carenze presenti in larghe parti del territorio nazionale è difficile condividere con il paziente ed i suoi familiari lo spirito di ottimismo e fiducia suggerito dalle LG del NICE<sup>9 10</sup>.

La complessità terapeutica della schizofrenia non giustifica eccessive drammatizzazioni, ma nemmeno aspettative eccessive, soprattutto quando nel testo delle LG, a più riprese, si sottolinea la limitata efficacia di tutti gli interventi terapeutici.

La gravità dell'acuzie schizofrenica, l'elevato rischio suicidario in fase acuta e di stabilizzazione sintomatologica, la presenza di comportamenti violenti o di gravi deficit cognitivi non giustificano atteggiamenti autoritari e coercitivi, che hanno caratterizzato la storia recente della psichiatria, ma nemmeno devono alimentare fantasie sulla possibilità di coinvolgimento, sempre e comunque, dei pazienti. Il dilemma tra partecipazione del paziente alle scelte terapeutiche e sua effettiva capacità è forse sopravvalutato in ragione di scelte "politicamente corrette", comunque non sempre perseguibili nella pratica clinica.

Le LG del NICE<sup>9,10</sup> spesso utilizzano il termine "offerta" al paziente relativamente a specifiche strategie, ma l'impressione che se ne ricava, è quella di una carenza di valore gerarchico di tali offerte: al paziente viene offerta la possibilità di assumere la clozapina in caso di resistenza, ma anche di seguire un programma di *art therapy*. Differente è la situazione in caso di trattamenti *long-acting vs.* trattamenti antipsicotici in formulazione pronta, dove si configura come giustificata la possibilità di scelta da parte del paziente. La situazione potrebbe essere ancor più difficile quando la scelta debba essere concordata con i familiari, anche se talvolta la loro preferenza è nettamente a favore del *long-acting* e contraria alla clozapina.

Nelle LG sono presenti limitate indicazioni per la gestione della dimensione negativa, della defettualità schizofrenica, delle forme *simplex* e soprattutto della resistenza "vera" ai trattamenti.

Nelle LG del NICE<sup>9,10</sup> viene giustamente sottolineata la necessità di considerare possibili differenze etniche nel trattamento farmacologico, ma non viene fornita alcuna indicazione, anche generica, per la fascia di età adolescenziale, anche se le prime manifestazioni psicotiche compaiono in questo periodo.

Con l'eccezione di quelle del NICE<sup>9,10</sup>, non sono riportate, nelle LG in esame, indicazioni di gestione del paziente schizofrenico per il medico di base, almeno per quanto concerne le modalità di riferimento ai servizi specialistici o ad una eventuale presa in carico parziale in fase non acuta e per la gestione delle comorbidità mediche e dei possibili rischi iatrogeni.

Il trattamento farmacologico della fase prodromica è controverso, problematico ed eticamente discutibile, ma le LG internazionali, dovrebbero fornire almeno delle indicazioni di massima.

Anche se rappresenta una situazione clinica rilevante e frequente, nessuna delle LG fornisce indicazioni sui tempi e sulle modalità di *switch* tra antipsicotici, anche quando forniscono meticolosi algoritmi di trattamento.

Rispetto ad indiscriminate e pericolose poli-farmacoterapie è condivisibile che le LG, in maniera concorde, indichino come fondamentale la monoterapia. Tuttavia, in molteplici situazioni cliniche, acute, croniche o resistenti, l'associazione psicofarmacologica è giustificata o almeno dovrebbe essere considerata con maggiore attenzione.

La distanza operativa rispetto alla realtà italiana delle LG esaminate, è evidente relativamente all'indicazioni della TEC, da utilizzare anche in fase di mantenimento secondo le LG dell'APA<sup>14</sup>. In generale, tutte le LG appaiono insoddisfacenti nella gestione della resistenza al trattamento e, nello specifico, quelle del WFSBP<sup>5,6</sup>, circa l'utilizzazione di stabilizzatori dell'umore ed antidepressivi come potenziamento delle forme resistenti.

### **Raccomandazioni generali focalizzate su specifici farmaci**

Le LG disponibili sono state pubblicate tra i primi anni '90 e la metà degli anni 2000.

La più recente è quella dell'APA del 2004<sup>4</sup>, che, nella introduzione alla sua seconda edizione di quest'anno<sup>8</sup>, invita a non considerarla più attuale poiché ormai vecchia di cinque anni.

Il criterio di esposizione di questo paragrafo è, nei limiti del possibile, quello cronologico: partendo dalle LG vengono poi esposte le raccomandazioni via via più recenti, comprese quelle degli ultimi articoli e meta-analisi pubblicate.

### **Antipsicotici di prima generazione vs. antipsicotici di seconda generazione**

Tutte le principali LG americane e la LG australiana e neozelandese<sup>18</sup> raccomandano come prima scelta gli antipsicotici atipici sia nel primo episodio che nelle riacutizzazioni.

Le LG NICE del 2004<sup>9,10</sup> non raccomandano invece una specifica categoria di antipsicotici per il primo episodio, mentre suggeriscono gli antipsicotici atipici per le riacutizzazioni, consideran-

do, tuttavia, valido il dibattito relativo a vantaggi, svantaggi e costi degli antipsicotici tipici rispetto agli antipsicotici atipici.

È da fare presente, tuttavia, che uno sguardo di insieme sulle raccomandazioni o LG dei Paesi Europei fa notare come Paesi con grande tradizione psichiatrica come la Francia o la Danimarca o l'Olanda o non si pronunciano o non privilegiano gli antipsicotici atipici.

Le raccomandazioni sull'utilizzo degli antipsicotici atipici non sono mai giustificati da una maggiore efficacia clinica ma da una minore incidenza di EPS e, in conseguenza di ciò, da una riduzione e/o interruzione nell'assunzione della terapia. Poiché ciò si traduce in una riduzione delle riacutizzazioni, è in questo modo che si spiega il dato, riportato in molte LG, di una riduzione complessiva dei costi per il trattamento del disturbo, se vengono anche considerati i costi delle ospedalizzazioni o comunque i costi relativi alla riacutizzazione del quadro clinico.

Il *Guidelines Watch* dell'APA di settembre 2009<sup>8</sup> porta l'attenzione sulle ricerche chiave condotte sull'argomento dal 2005 (anno di pubblicazione delle LG APA<sup>4</sup>) al 2009.

Dal 2005 al 2009 sono stati portati a termine diversi importanti trial randomizzati: il CATIE negli Stati Uniti<sup>15</sup> ed il CUtLASS nel Regno Unito per la schizofrenia cronica<sup>16</sup>, l'EUFEST<sup>17</sup> ed il CAFE<sup>19</sup> per il primo episodio di schizofrenia (entrambi sponsorizzati da industrie farmaceutiche) ed il TEOSS<sup>20</sup> per l'esordio precoce dei disturbi dello spettro schizofrenico, quest'ultimo condotto dal NIMH. Tali studi sono stati definiti di tipo "pragmatico" o di *effectiveness*, in quando la misura di esito non era l'efficacia clinica ("effetto del farmaco") o la tollerabilità, ma l'interruzione del trattamento, considerata una misura attendibile di ciò che accade nella pratica clinica reale quando il medico curante o il paziente decidono di interrompere e/o modificare il trattamento.

Va menzionato, per completezza, aripiprazolo, non presente in questi studi di *effectiveness*, in quanto commercializzato negli Stati Uniti nel 2002 ed in Europa dal 2004.

È verosimile che aripiprazolo possa essere considerato alla stessa stregua degli altri antipsicotici atipici sulla base dei risultati degli studi clinici di efficacia e sicurezza condotti in seguito con tale molecola.

In tali studi, infatti, aripiprazolo è risultato efficace e ben tollerato per il trattamento dei sintomi posi-

tivi, negativi e cognitivi della schizofrenia, con un basso rischio per i comuni effetti collaterali (EC) indotti dagli antipsicotici, comprese le alterazioni di tipo metabolico ed endocrino, EPS e DT<sup>21</sup>.

Tutti gli studi di tipo "pragmatico" o di *effectiveness* riconsiderano positivamente il possibile ruolo nel trattamento di farmaci di prima generazione come la perfenazina ed il molindone (mai commercializzato in Italia) e, per estensione, di tutti gli antipsicotici tipici con l'unica possibile eccezione dell'aloiperidolo per il quale alcuni di questi trial hanno rilevato una maggiore incidenza di EPS o una minore efficacia clinica.

Inoltre, un recente studio di popolazione condotto in Finlandia con un follow-up di 11 anni<sup>22</sup> ha mostrato una riduzione della mortalità con perfenazina in paragone ad altri antipsicotici tipici o antipsicotici atipici, con l'unica eccezione di clozapina. È pressoché generale il consenso sull'utilizzo della clozapina nel trattamento della schizofrenia resistente, mentre non vi è accordo sull'utilizzo di politerapia antipsicotica, che nessuna delle LG statunitensi sconsiglia al contrario di quanto suggerito dalla grande maggioranza delle LG europee.

### ***Efficacia comparativa e considerazioni speciali (es. sintomi negativi, sintomi cognitivi, resistenza)***

Nessuna LG si pone il problema della efficacia comparativa che è invece oggetto di recenti pubblicazioni sia di Cochrane<sup>23</sup> che del *Guideline Watch* dell'APA<sup>8</sup>: entrambe queste revisioni sono del settembre-novembre 2009.

Il *Guideline Watch* dell'APA<sup>8</sup> prende in esame 4 studi pubblicati tra il 2005 (CATIE)<sup>15</sup> ed il 2008 (TEOSS)<sup>20</sup>: gli studi, oltre ai due citati, sono CUtLASS (2006)<sup>16</sup>, CAFE (2007)<sup>19</sup> ed EUFEST (2008)<sup>17</sup>.

Nessuno di questi studi evidenziava alcuna differenza di efficacia tra i diversi antipsicotici (es. riduzione dei sintomi, riduzione del numero di ricoveri, qualità della vita).

Marcate differenze si rilevano, invece, per quanto riguarda il profilo degli EC.

Tra il settembre e l'ottobre del 2009 sono state pubblicate da Cochrane una serie di review sull'effetto comparativo di singoli antipsicotici atipici (aripiprazolo vs. altri antipsicotici atipici; ziprasidone vs. altri antipsicotici atipici; clozapina vs. antipsicotici tipici; amisulpride vs. antipsicotici tipici ed atipici; sulpiride vs. altri antipsicotici)<sup>24-28</sup>.

Da queste revisioni non risulta, ancora una volta, nessun particolare vantaggio rispetto ai farmaci di confronto: viene solo, di volta in volta, messo in rilievo il particolare profilo del farmaco in esame, rispetto a quelli di confronto, per quanto riguarda gli EC, in particolare l'aumento di peso e gli effetti metabolici. Per sulpiride viene affermato che "potrebbe" essere un antipsicotico ma i dati sono limitati e le affermazioni relative ad una sua efficacia verso i sintomi negativi non sono basati su trial.

Per amisulpride i dati sono in favore di una sua efficacia come "antipsicotico atipico" se paragonato agli antipsicotici tipici verso i quali ha una maggiore efficacia sul funzionamento generale e sui sintomi negativi. I dati non sono sufficienti per un paragone con gli antipsicotici atipici.

L'unico dato che viene affermato con sicurezza è la maggiore efficacia, in generale, di clozapina se paragonata agli antipsicotici tipici.

Inoltre, in evidente controtendenza rispetto sia alle LG statunitensi che australiane e neozelandesi<sup>18</sup>, una revisione sulla clorpromazina (apparsa nella *Cochrane Library* nel gennaio 2007)<sup>29</sup> definisce la clorpromazina il trattamento di riferimento per la schizofrenia e lo conferma dopo un'accurata revisione critica della letteratura che confronta la clorpromazina con placebo pur mettendo in evidenza i più fastidiosi EC (sedazione, disturbi acuti del movimento, ma non acatisia, parkinsonismo ed un considerevole aumento di peso).

## Argomenti speciali

### *La terapia antipsicotica nella schizofrenia ad esordio precoce*

È disponibile una revisione Cochrane del 2007<sup>30</sup> ed uno studio pubblicato (TEOSS, 2008)<sup>20</sup>.

La prima identifica 6 trial con evidenze non definitive riguardo l'effettiva efficacia dei farmaci antipsicotici in questi pazienti, da un lato; dall'altro i dati sono anche non definitivi riguardo la superiorità degli antipsicotici atipici sui tipici, ove si eccettui uno studio che dimostra la superiorità della clozapina sull'aloiperidolo nella schizofrenia ad esordio precoce resistente.

Lo studio TEOSS del 2008<sup>20</sup> paragona molindone risperidone e olanzapina: tutti questi farmaci danno una risposta da buona a molto buona (con riduzione superiore al 20% della *Positive And Negative Syndrome Scale*, PANNS) ma senza differenze tra loro.

### *La terapia antipsicotica nella schizofrenia ad esordio tardivo*

Su questo argomento è disponibile una revisione Cochrane del 2003<sup>31</sup> che lamenta la totale assenza di studi su questa tipologia di pazienti che sono poco considerati in ambito clinico. Nessuna LG fa cenno a questo problema.

### *Durata del trattamento*

È un argomento trattato vagamente ed in modo non univoco. Si passa dall'affermazione che non è ancora certo se sia necessaria una terapia di mantenimento (NICE, 2009)<sup>10</sup> ai 5 e più anni di alcune LG europee (Francesi ad esempio).

È anche da sottolineare che le LG anglosassoni non danno alcuna indicazione specifica né per la durata del trattamento dopo il primo episodio né dopo episodi multipli.

Ancora una volta viene lamentata la carenza di studi controllati: quei pochi che vengono citati danno risultati contraddittori, anche nel confronto con il placebo.

Bisogna anche rammentare il dato, citato primo fra tutti dal CATIE<sup>15</sup>, relativo all'altissima percentuale di interruzione del trattamento farmacologico nei pazienti schizofrenici, qualsiasi sia il farmaco proposto, fatto questo che rende veramente difficile valutare sul medio lungo periodo l'effetto del trattamento sulle ricadute clinicamente significative.

### *Strategie di trattamento: la scelta della terapia long-acting*

L'algoritmo del *Texas Health Center*<sup>3</sup>, le LG della WFSBP (2006)<sup>6</sup> e l'aggiornamento del NICE del marzo 2009<sup>10</sup> fanno esplicito riferimento al trattamento depot.

L'indicazione è data per le fasi di mantenimento in pazienti scarsamente collaboranti al trattamento. Vengono concordemente messi in rilievo i rischi relativamente alla comparsa e difficoltà di gestione di EPS, mentre non vengono riportati particolari vantaggi terapeutici rispetto alla somministrazione del principio equivalente per os, né vantaggi rispetto alla terapia per os con antipsicotici atipici.

L'argomento viene anche trattato in maniera dettagliata in alcune revisioni pubblicate nella *Biblioteca Cochrane* tra il 1999 (aloiperidolo depot e perfenazina depot)<sup>32 33</sup>, il 2003 (risperidone depot)<sup>34</sup> ed il 2005 (flufenazina depot)<sup>35</sup>.

Le principali conclusioni cui giungono queste revisioni, e sulle quali concordano in modo indipendente, sono le seguenti:

1. la terapia depot è usata come mantenimento in pazienti stabilizzati che manifestano una scarsa compliance al trattamento (cioè il livello minimo di collaborazione ottenibile, rappresentato dall'accettazione passiva);
2. alcune delle revisioni propongono anche la scelta del depot come una decisione autonoma del paziente, in termini di comodità personale;
3. i trial pubblicati e metodologicamente corretti sono molto scarsi, il numero di pazienti esiguo: per nessun depot si possono, quindi, trarre conclusioni affidabili. Per la perfenazina, in particolare, la revisione arriva a dire che, essendo gli studi così scarsi e poveri, il paziente ha il diritto di chiedere, qualora gli venisse proposto il trattamento, di essere "randomizzato" o di potere esprimere il proprio parere;
4. è stata poi pubblicata, nel 2007 una revisione su *CNS Drugs*<sup>36</sup> che propone l'utilizzo del risperidone *long-acting*, in quanto unico antipsicotico atipico disponibile in preparazione *long-acting*, negli esordi di schizofrenia. La motivazione per questa scelta è legata alla inderogabile necessità di garantire il trattamento il più precocemente ed il più continuativamente possibile: gli autori suggeriscono poi la medesima strategia per gli antipsicotici atipici che entreranno in futuro sul mercato in questa formulazione. Anche questa revisione, tuttavia, non riferisce di alcuno specifico vantaggio terapeutico di questa preparazione su quella orale.

## LG: effetti collaterali e monitoraggio/gestione della salute fisica

### Introduzione

La schizofrenia è un disturbo cronico che, se non adeguatamente trattato, può determinare un progressivo deterioramento funzionale, cognitivo e sociale. Sebbene i pazienti con schizofrenia, soprattutto quelli all'esordio, potrebbero ottenere una remissione dei sintomi e una "guarigione funzionale", la percentuale di guarigione nei primi anni di malattia è bassa, ovvero 13,7% a due anni dalla diagnosi<sup>29 37</sup>. Il progressivo deterioramento dovuto a ricadute ricorrenti rende necessaria una prospettiva di trattamento a lungo termine. Nella prevenzione delle ricadute si dovrebbe tener pre-

sente che almeno la metà di esse è dovuta alla non aderenza al trattamento<sup>38</sup>. Per una percentuale significativa di pazienti, infatti, gli antipsicotici sono inefficaci (~30%), producono EC intollerabili (5-10%)<sup>39</sup> o possono persino esacerbare i sintomi<sup>40</sup>. Tali problematiche possono portare all'interruzione della terapia farmacologica e, quindi, ad una ricaduta con una percentuale dell'1-10% per mese dopo l'interruzione ed una percentuale di ricorrenza dei sintomi psicotici del 5-10% per mese di interruzione<sup>41</sup>.

Gli EC degli antipsicotici sono un aspetto cruciale della terapia in quanto determinano le scelte terapeutiche e rappresentano la principale causa di interruzione del trattamento. Gli EC, quindi, possono complicare e minare il trattamento con antipsicotici con varie modalità. Essi possono, infatti, causare o peggiorare i sintomi associati alla schizofrenia, inclusi i sintomi positivi, negativi e cognitivi e l'agitazione<sup>42</sup>. Essi possono, inoltre, contribuire al rischio per altri disturbi mentali<sup>43</sup>. Infine, gli EC sono soggettivamente difficili da tollerare e possono compromettere la qualità della vita del paziente.

La maggior parte degli EC degli antipsicotici sono il risultato della loro azione su sistemi neurotrasmettitoriali e regioni anatomiche diverse da quelli coinvolti negli effetti terapeutici<sup>45</sup>. Le differenze nel rischio di specifici EC tra i vari antipsicotici sono spesso prevedibili attraverso il profilo di legame recettoriale dei vari farmaci. Alcuni EC potrebbero essere mediati da recettori presenti nel sistema nervoso centrale (ad es. EC extrapiramidali, iperprolattinemia, sedazione) o fuori da esso (ad es. costipazione, ipotensione), mentre altri hanno una patofisiologia non ancora del tutto chiarita (ad es. aumento di peso, iperglicemia)<sup>45</sup>. Gli EC sono classe- e sostanza-specifici e spesso correlati alla dose: includono EC neurologici, sedazione, effetti cardiovascolari, anticolinergici ed antiadrenergici, aumento di peso ed anomalie nel metabolismo del glucosio e dei lipidi e disfunzioni sessuali (Tab. I).

In questa revisione verranno valutate le evidenze e le indicazioni sugli EC delle più accreditate LG per la schizofrenia: le LG dell'APA<sup>4</sup>, del NICE<sup>10</sup>, quelle formulate dalla WFSBP sia per il trattamento in acuto che per il trattamento a lungo termine<sup>5 6</sup> e quelle del PORT<sup>11</sup>. Verranno, inoltre, revisionate le raccomandazioni della *Mount Sinai Conference*<sup>44</sup>, del *Consensus Panel of Health Monitoring of Patients With Schizophrenia*<sup>45</sup> e quelle relative a

**TABELLA I.**Principali EC degli antipsicotici tipici e atipici. *Major side effects of typical and atypical antipsychotics* <sup>4 5</sup>.

Farmaci	EPS	Aumento prolattina	Aumento peso	Iperglicemia	Iperlipidemia	Prolungamento QTc	Sedazione	Ipotensione	Effetti anticolinergici
Perfenazina	++	++	+	+(?)	+(?)		+	+	
Aloperidolo	+++	+++	+				++		
Clozapina			+++	+++	+++		+++	+++	+++
Risperidone	+	+++	++	++	++	+	+	+	
Olanzapina			+++	+++	+++		+	+	++
Quetiapina			++	++	++		++	++	
Ziprasidone						++			
Aripiprazolo							+*		

\* La sedazione viene riportata ai dosaggi più alti del range terapeutico.

malattie cardiovascolari e diabete formulate dalla *European Psychiatric Association* (EPA), dalla *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dalla *European Society of Cardiology* (ESC) (Raccomandazioni EPA-EASD-ESC) <sup>46</sup>.

Le LG dell'APA <sup>4</sup> e quelle formulate dalla WFSBP sia per il trattamento in acuto che per il trattamento a lungo termine <sup>5 6</sup> danno grande spazio agli EC degli antipsicotici: in esse vengono formulate raccomandazioni per la loro gestione. Le LG PORT trattano solo gli EC di tipo extrapiramidale <sup>11</sup>. Nelle LG NICE, invece, dalla valutazione di una serie di dati, si conclude che gli studi sugli EC hanno una breve durata e non sono prospettici: forniscono, quindi, poca consapevolezza sugli EC a lungo termine e non riportano differenze significative tra i vari antipsicotici <sup>10</sup>. In queste LG, inoltre, non vengono formulate raccomandazioni sulla gestione degli EC degli antipsicotici <sup>10</sup>. Le raccomandazioni della *Mount Sinai Conference* e del *Consensus Panel of Health Monitoring of Patients With Schizophrenia* forniscono indicazioni per la valutazione di EC neurologici, metabolici, cardiologici e sessuali <sup>44 45</sup>. Le Raccomandazioni EPA-EASD-ESC, invece, trattano esclusivamente i fattori di rischio cardiovascolare quali diabete, aumento di peso e iperlipidemia <sup>46</sup>.

### Effetti collaterali neurologici

Gli EC neurologici degli antipsicotici sono dovuti principalmente al blocco dei recettori D<sub>2</sub> nella via dopaminergica nigrostriatale e si manifestano con la comparsa di disturbi del movimento. Tali EC vengono anche definiti EPS, in quanto la via nigrostriatale proietta verso i gangli della base che

appartengono al sistema extrapiramidale. Quando tali recettori sono bloccati cronicamente può manifestarsi un disturbo del movimento ipercinetico definito DT, caratterizzato da movimenti del volto, della lingua (protrusione della lingua, smorfie) e degli arti. Si ritiene che tale disturbo sia legato a fenomeni di ipersensibilizzazione o di *up-regulation* dei recettori D<sub>2</sub> nel tentativo di superare il blocco indotto dai farmaci.

Le LG APA e WFSBP dedicano ampio spazio a gli EC neurologici degli antipsicotici che vengono divisi in acuti e cronici <sup>4 6</sup>. Le altre LG e raccomandazioni revisionate si soffermano solo su alcuni EC neurologici <sup>11 44 45</sup>.

Gli EC neurologici acuti insorgono nei primi giorni o settimane di somministrazione e sono rappresentati da parkinsonismo, distonia ed acatisia.

Nelle Tabelle II e III sono riportate le raccomandazioni delle LG revisionate per gli EC neurologici acuti e cronici. Le LG APA, quelle PORT e le raccomandazioni della *Mount Sinai Conference* danno indicazioni sugli EPS in generale anche se le LG APA si soffermano anche sui singoli EC neurologici acuti <sup>4 10 11 44</sup>. Sia le LG APA che le PORT considerano l'uso profilattico di farmaci anti-Parkinson, ma per le LG APA tali farmaci dovrebbero essere considerati quando si somministra un antipsicotico tipico o risperidone, mentre per le LG PORT l'uso profilattico deve essere determinato caso per caso tenendo conto dell'anamnesi per EPS e degli effetti anticolinergici <sup>4 11</sup>. Secondo le raccomandazioni della *Mount Sinai Conference* nei pazienti trattati con farmaci diversi da clozapina e quetiapina si dovrebbero valutare gli EPS ad

<b>TABELLA II.</b> Raccomandazioni delle varie LG revisionate per gli EC extrapiramidali acuti degli antipsicotici. <i>Recommendations from the revised Guidelines for acute extrapyramidal side effects of antipsychotics.</i>							
EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
EPS acuti	L'uso profilattico di farmaci anti-Parkinson dovrebbe essere considerato quando si somministra un antipsicotico tipico o risperidone		L'uso profilattico di anti-Parkinson deve essere determinato caso per caso tenendo conto dell'anamnesi per EPS e degli effetti anticolinergici No indicazione sulla gestione degli EPS		Nei pazienti trattati con farmaci diversi da clozapina e quetiapina valutare gli EPS ad ogni visita e, dopo la stabilizzazione della dose, ogni 3-12 mesi		
Parkinsonismo	Ridurre la dose di antipsicotico tipico Switch ad antipsicotico atipico Somministrare anticolinergici o agonisti dopaminergici	Iniziare con basse dosi Somministrare anticolinergici (biperidene) Switch ad antipsicotico atipico					
Acatisia	Somministrare beta-bloccanti ad azione centrale Somministrare BDZ	Riduzione dose antipsicotico Somministrare anticolinergici (biperidene) Switch ad antipsicotico atipico					
Distonia acuta	Somministrare farmaci anticolinergici o antistaminici	Riduzione dose antipsicotico Somministrare anticolinergici (biperidene) Switch ad antipsicotico atipico					

ogni visita e, dopo la stabilizzazione della dose, ogni 3-12 mesi <sup>44</sup>.

Le raccomandazioni per il parkinsonismo indotto dagli antipsicotici, l'acatisia e la distonia acuta vengono fornite solo da LG APA e LG WFSBP <sup>4 6</sup> (Tab. II).

In caso di parkinsonismo entrambe raccomandano di effettuare uno *switch* verso un antipsicotico atipico e di somministrare anticolinergici <sup>4 6</sup>. Le LG APA raccomandano, inoltre, la somministrazione di agonisti dopaminergici e di ridurre la dose di antipsicotico tipico <sup>4</sup>.

Le raccomandazioni per la gestione dell'acatisia sono diverse nelle LG APA ed in quelle formulate dalla WFSBP <sup>4 6</sup>. Le LG APA, infatti, raccomandano di somministrare beta-bloccanti ad azione centrale e/o BDZ, mentre le LG WFSBP raccomandano di ridurre la dose dell'antipsicotico tipico o di sostituirlo con un atipico nonché la somministrazione di anticolinergici (biperidene) <sup>4 6</sup>.

Anche per il trattamento della distonia acuta le due LG forniscono raccomandazioni diverse. Le LG APA raccomandano di somministrare farmaci anticolinergici o antistaminici <sup>4</sup>. Le LG WFSBP, invece, raccomandano il solo utilizzo di farmaci anticolinergici (biperidene) <sup>6</sup>. Queste ultime suggeriscono, inoltre, di ridurre la dose dell'antipsicotico tipico o di sostituirlo con un antipsicotico atipico <sup>6</sup>.

Gli ESP cronici sono la DT e la distonia tardiva, nonché la sindrome maligna da neurolettici. Nelle varie LG e raccomandazioni revisionate, ad eccezione delle LG NICE, viene dato grande spazio alla DT rispetto ad altri EC cronici <sup>4 6 10 11 45</sup>.

La prima raccomandazione per la DT, fornita dalla maggior parte delle LG, consiste in un'attenta individuazione e valutazione del disturbo. La *Mount Sinai Conference* raccomanda la valutazione annuale con strumenti quali l'*Abnormal Involuntary Movement Scale* <sup>44</sup>. L'intervallo di tempo raccomandato per la valutazione della DT nei pazienti che assumono antipsicotici tipici varia da 3 mesi per le LG APA <sup>4</sup> a 6 mesi per il *Consensus Panel Physical Health Monitoring* <sup>45</sup>. Quest'ultimo raccomanda, inoltre, la valutazione per la DT ogni 12 mesi per i pazienti che assumono antipsicotici atipici e per i pazienti ad alto rischio (ovvero quelli che presentano segni di parkinsonismo o di movimenti involontari anomali prima di iniziare la terapia con antipsicotici); ogni 3 mesi in caso di assunzione di antipsicotici tipici e ogni 6 mesi per gli atipici <sup>46</sup>.

Le raccomandazioni per il trattamento farmacologico della DT vengono fornite solo dalle LG APA e dalle LG WFSBP <sup>4 6</sup>. Le due LG raccomandano, tuttavia, l'utilizzo di farmaci diversi: BDZ, anticolinergici, calcio-bloccanti, agonisti del GABA, acidi grassi essenziali, estrogeni, insulina per le LG APA <sup>4</sup> e tiapride, baclofen o valproato per le LG WFSBP <sup>6</sup>. Per entrambe la somministrazione della vitamina E potrebbe essere efficace.

Le raccomandazioni per sindrome maligna da neurolettici sono fornite solo da LG APA e WFSBP <sup>4 6</sup>. Entrambe raccomandano la sospensione dell'antipsicotico e di trattare casi selezionati e resistenti ad altre terapie con la TEC. Le LG APA danno indicazioni farmacologiche a carattere generale per il trattamento della sindrome maligna da neurolettici: idratazione, trattare l'ipertermia ed i sintomi cardiovascolari e renali, somministrare dopamino-agonisti e BDZ <sup>4</sup>. Le LG WFSBP forniscono raccomandazioni farmacologiche specifiche per tale EC: trasferire il paziente in un reparto di terapia intensiva; è utile la somministrazione di dantrolene, lorazepam, bromocriptina, lisuride, amantadina o clonidina <sup>6</sup>.

Le LG PORT sia per la DT che per la sindrome maligna da neurolettici raccomandano di sostituire l'antipsicotico utilizzato con la clozapina <sup>11</sup>.

### *Effetti sulla funzione sessuale e prolattina*

Gli EC di tipo sessuale sono tra le prime cause di non compliance e come tale vanno gestiti nel progetto terapeutico a lungo termine. Gli effetti endocrini collegati ad iperprolattinemia, come per gli effetti metabolici, hanno ricevuto una maggiore attenzione nel momento in cui sono stati disponibili antipsicotici con un minore impatto sulla via tuberoinfundibulare e, quindi, con ridotta induzione di iperprolattinemia. Tuttavia, elevati livelli di prolattina non sono direttamente e necessariamente collegati di per sé ad EC endocrino-riproduttivi e sessuali. Gli EC di tipo sessuale, infatti, possono essere determinati, sia negli uomini che nelle donne, da una serie di fattori quali il blocco dopaminergico, l'iperprolattinemia, la riduzione del testosterone o il blocco alfa-adrenergico <sup>47</sup>.

Nonostante l'impatto degli EC di tipo sessuale sulla compliance al trattamento, l'iperprolattinemia indotta dagli antipsicotici è sottostimata dagli psichiatri che mostrano scarso interesse per la valutazione di effetti di tipo endocrino-sessuale. Infatti, se nella pratica clinica lo psichiatra non sempre valuta un

<b>TABELLA III.</b> Raccomandazioni delle varie LG revisionate per gli EC neurologici cronici degli antipsicotici. Recommendations from the revised Guidelines for chronic neurological side effects of antipsychotics.							
EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physiological Health Monitoring <sup>45</sup>
DT	I pazienti che assumono antipsicotici tipici devono essere valutati ogni 3 mesi Ridurre la dose di antipsicotico tipico Switch ad antipsicotico atipico Vitamina E BDZ, anticolinergici, calcio-bloccanti, agonisti del GABA, acidi grassi essenziali, estrogeni, insulina	Switch a clozapina o altri antipsicotici atipici Somministrare tiapride Vitamina E Baclofen o valproato	Somministrare clozapina		Valutare annualmente il rischio di DT con strumenti quali l' <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>		Prima di iniziare la terapia con antipsicotico valutare la presenza di segni di parkinsonismo o di movimenti involontari anomali Valutare i pazienti settimanalmente fino a quando non assumono una dose stabile Valutare la DT ogni 6 mesi (antipsicotico di prima generazione) o ogni 12 mesi (antipsicotico di seconda generazione) I pazienti ad alto rischio devono essere esaminati ogni 3 mesi (antipsicotico prima generazione) o ogni 6 mesi (antipsicotico seconda generazione)
Sindrome maligna da neurolettici	Interrompere l'antipsicotico Idratazione Trattare ipertermia e i sintomi cardiovascolari e renali Dopamino-agonisti BDZ TEC nei casi resistenti	Terapia intensiva Interrompere l'antipsicotico Dantrolene Lorazepam Bromocriptina, lisuride, amantadina o clonidina TEC in casi selezionati	Somministrare clozapina				

**TABELLA IV.**  
Raccomandazioni delle varie LG revisionate per gli EC sulla funzione sessuale e prolattina degli antipsicotici. *Recommendations from the revised Guidelines for side effects of antipsychotics on for sexual function and prolactin.*

EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
Iperprolattinemia	Ridurre la dose di antipsicotico Switch ad antipsicotico con minor effetto sulla prolattina Somministrazione di dopamino-agonisti	Switch ad altro antipsicotico Somministrare bromocriptina					Indagare i segni e sintomi associati ad alti livelli di prolattina Se clinicamente indicato, valutare i livelli plasmatici di prolattina In caso di iperprolattinemia ricercarne le cause Dopo la prima somministrazione di farmaci antipsicotici effettuare lo screening dei sintomi di iperprolattinemia fino ad una dose stabile. In seguito effettuare lo screening annualmente Somministrare farmaci che riducono i livelli di prolattina e, se non si osserva una riduzione, effettuare valutazione endocrinologica
Galattorrea							Nelle donne indagare la presenza di galattorrea
Ginecomastia		Rara					
Alterazioni ciclo mestruale							Indagare la presenza di alterazioni delle mestruazioni
Disfunzioni erettili	Ridurre la dose o interrompere l'antipsicotico Se non è possibile trattare con yohimbina	Rare			Potrebbe essere utile ridurre la dose o cambiare antipsicotico Il sildenafil citrato potrebbe essere efficace		Indagare la funzione erettile ed eiaculatoria
Riduzione libido							Indagare la riduzione della libido

eventuale innalzamento dei livelli sierici di prolattina, è ancora più problematica la scarsa attitudine all'indagine diretta, ove opportuna, degli eventi clinici iatrogeni di tipo endocrino-sessuale quali oligo-amenorrea, riduzione della libido, problemi erettili, eiaculazione ritardata e galattorrea<sup>48</sup>.

La maggior parte delle LG e raccomandazioni revisionate affrontano variamente gli EC di tipo sessuale, soffermandosi soprattutto sull'iperprolattinemia (Tab. IV).

Le LG APA e WFSBP consigliano entrambe, in caso di iperprolattinemia, sia di ridurre o cambiare l'antipsicotico che anche un trattamento sintomatologico con dopamino agonisti e, per le LG WFSBP, con bromocriptina nello specifico<sup>46</sup>. Il *Consensus Panel Physical Health Monitoring* fornisce raccomandazioni relativamente alla valutazione dell'iperprolattinemia<sup>45</sup>. Consigliava, inoltre, di somministrare farmaci che riducono i livelli di prolattina e se non si osserva una riduzione, di effettuare valutazione endocrinologica. Le altre LG e raccomandazioni non forniscono informazioni su valutazione e gestione dell'iperprolattinemia<sup>45 10 11 44</sup>.

La galattorrea, le alterazioni mestruali e la riduzione della libido sono trattate unicamente dal *Consensus Panel Physical Health Monitoring*, il quale raccomanda di indagare la presenza di tali EC nei soggetti in trattamento con antipsicotico<sup>45</sup>. Le LG WFSBP trattano ginecomastia e disfunzioni erettili come EC rari e non danno indicazioni sulla loro gestione<sup>6</sup>. Le LG APA e le raccomandazioni della raccomandazione della *Mount Sinai Conference* consigliano in caso di disfunzioni di ridurre la dose o sospendere o cambiare l'antipsicotico<sup>44</sup>; le LG APA considerano efficace, inoltre, l'uso di yohimbina<sup>4</sup>. Le raccomandazioni *Mount Sinai Conference*, invece, ritengono efficace il trattamento con sildenafil citrato<sup>44</sup>. Il *Consensus Panel Physical Health Monitoring* raccomanda di indagare la presenza di tali EC, ma non dà indicazione sulla loro gestione<sup>45</sup>.

### Funzionalità ematica

Le LG APA e WFSBP valutano attentamente il rischio di insorgenza di leucopenia e di agranulocitosi legate alla clozapina<sup>4-6</sup>. Tali EC ematologici si verificano nell'1,3% dei casi trattati, sono dose-dipendenti, si manifestano con maggiore probabilità nei primi 6 mesi di trattamento e sono, comunque, reversibili con la sospensione del farmaco.

Nella Tabella V sono riportate le raccomandazioni delle LG revisionate.

La procedura di monitoraggio ematico è vincolante per la somministrazione di clozapina. Le LG APA e WFSBP raccomandano controlli ematici settimanali nelle prime 18 settimane e, successivamente, una volta ogni 2-4 settimane, in quanto il rischio di agranulocitosi si riduce notevolmente<sup>46</sup>. Durante il trattamento di mantenimento le LG raccomandano di istruire i pazienti a riferire tempestivamente ogni segno di infezione<sup>46</sup>.

Nel caso in cui il numero dei leucociti scende al di sotto di 3500 mm<sup>3</sup> e/o quello dei granulociti al di sotto di 1500 mm<sup>3</sup> le LG APA raccomandano di sospendere il trattamento con clozapina ed effettuare il monitoraggio ematico bisettimanale<sup>4</sup>.

Le raccomandazioni *Consensus Panel Physical Health Monitoring* forniscono indicazioni solo per la miocardite da clozapina e non per l'agranulocitosi e la leucopenia<sup>45</sup>.

Le altre LG e raccomandazioni revisionate non trattano gli EC di tipo ematologico legati all'uso della clozapina o di altri farmaci antipsicotici<sup>4 6 11 44</sup>.

Le LG WFSBP riportano, inoltre, che la colpromazina è un altro antipsicotico che può inibire l'ematopoiesi dando una leucopenia benigna in più del 10% dei casi ed agranulocitosi in circa lo 0,3% dei pazienti<sup>6</sup>. Esse, tuttavia, non formulano raccomandazioni a riguardo.

## Problematiche emergenti

### La sindrome metabolica

Le varie LG analizzate in questa revisione valutano separatamente e non nell'insieme i fattori metabolici legati alla cosiddetta sindrome metabolica (SM). L'obesità addominale, la dislipidemia, l'ipertensione e le alterazioni della glicemia, incluso il diabete mellito, costituiscono i criteri diagnostici per la SM. È stata riscontrata una forte associazione tra alcuni disturbi psichiatrici e la prevalenza di SM e sue componenti. I soggetti affetti da schizofrenia presentano fattori di rischio quali sedentarietà, disordini dell'alimentazione, aumento ponderale, che predispongono e spiegano la loro maggiore vulnerabilità nei confronti della SM. L'aumento di peso ed altre anomalie metaboliche sono state anche associate al trattamento con antipsicotici atipici<sup>49</sup>. Lo studio CATIE ha, inoltre, evidenziato come un terzo dei pazienti con schizofrenia mostrava al *baseline*, ovvero prima della somministrazione di una terapia con antipsicotici, una costellazione di fattori di rischio metabolici e

**TABELLA V.**  
 Raccomandazioni delle varie LG revisionate per gli EC ematologici degli antipsicotici. Recommendations from the revised Guidelines for haematological side effects of antipsychotics.

EC	APA <sup>4</sup>	WFSPB <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
Leucopenia e agranulocitosi	Controlli ematici settimanali nelle prime 18 settimane e successivamente 1 volta ogni 2-4 settimane Avvisare i pazienti di riportare tempestivamente ogni segno di infezione Interrompere il trattamento con clozapina	Controlli ematici settimanali nelle prime 18 settimane e successivamente 1 volta ogni 2-4 settimane Avvisare i pazienti di riportare tempestivamente ogni segno di infezione Interrompere il trattamento con clozapina è un altro antipsicotico che può inibire l'ematopoiesi dando una leucopenia					

cardiovascolari<sup>15</sup>. È, tuttavia, difficile distinguere il singolo contributo di condizioni psichiatriche, stili di vita dei pazienti e trattamento.

I soggetti con schizofrenia, quindi, mostrano una percentuale aumentata di patologie metaboliche, quali obesità, diabete e dislipidemie e sono esposti a un rischio più elevato di sviluppare patologie mediche, soprattutto di natura cardiovascolare. Studi epidemiologici hanno riportato un aumento del rischio cardiovascolare nei soggetti con schizofrenia: esso è ampiamente attribuito al rischio relativo aumentato di 1-5 volte dei fattori di rischio modificabili, quali obesità, fumo di sigaretta, diabete, ipertensione e dislipidemia<sup>50</sup>. Risulta, quindi, di fondamentale importanza il controllo dei sintomi e segni riferibili alla SM con il fine di proteggere i soggetti con schizofrenia dai fattori di rischio modificabili delle patologie cardiovascolari e dalla mortalità ad esse associata che risulta di 2-3 volte maggiore nei soggetti con patologie mentali gravi rispetto alla popolazione generale<sup>51</sup>.

Nella Tabella VI sono riportate le raccomandazioni delle LG revisionate sui fattori di rischio metabolici.

### Obesità

Nei soggetti con schizofrenia l'aumento di peso durante il trattamento della fase acuta e di mantenimento è un EC riconosciuto degli antipsicotici, ed è presente nel 15-72% dei casi<sup>46</sup>. Tra i vari antipsicotici esiste una marcata differenza di rischio per l'aumento di peso. Una metanalisi di trial clinici mostra che, dopo 10 settimane di trattamento, l'aumento di peso risulta essere maggiore per clozapina (4,45 kg) ed olanzapina (4,15 kg), mentre quetiapina e risperidone (2,1 kg) hanno un rischio intermedio ed amisulpride, aripiprazolo e ziprasidone hanno un basso effetto sul peso (< 1 kg)<sup>52</sup>.

Per le LG considerate la prevenzione dell'aumento di peso è una priorità nei soggetti con schizofrenia che assumono antipsicotici (Tab. VI)<sup>4-6 44-46</sup>. Si raccomanda, infatti, ai clinici, di incoraggiare i pazienti ad aumentare l'attività fisica e di consigliare un regime dietetico restrittivo. L'efficacia degli interventi psicologici per la perdita di peso sembra essere bassa anche se le LG WFSBP riportano che un regime dietetico adeguato ed interventi cognitivo-comportamentali precoci possono portare i pazienti a cambiare il loro stile di vita<sup>6</sup>. Per le varie LG potrebbe essere efficace un intervento farmacologico che prevede la riduzione

della dose di antipsicotico o uno *switching* ad un antipsicotico che agisca di meno sull'aumento di peso<sup>4-6 44-46</sup>. Tra i farmaci per l'obesità sono stati utilizzati amantadina, metformina, orlistat, nizatina e ranitidina<sup>4-6 44-46</sup>. L'amantadina, tuttavia, essendo un dopamino-agonista potrebbe peggiorare la sintomatologia psicotica. Da evitare anche gli agenti anoressizzanti in quanto potrebbero esacerbare la sintomatologia. Le LG WFSBP riportano che è stata anche dimostrata l'efficacia sulla riduzione del peso della combinazione antipsicotico e antidepressivo: fluoxetina + olanzapina, fluvoxamina + clozapina, reboxetina + olanzapina<sup>6</sup>. La valutazione di un'adeguata strategia di *switching* ad un antipsicotico a bassa propensione di effetti dimetabolici sembra comunque di gran lunga preferibile all'aggiunta di farmaci miranti a ridurre tali EC, sia in termini clinici che economici.

Le uniche LG che non riportano né osservazioni né raccomandazioni sull'aumento di peso sono le LG PORT e le LG NICE<sup>10 11</sup>.

### Dislipidemia

Vari studi prospettici hanno mostrato che la terapia antipsicotica è associata con l'aumento dei livelli sierici di colesterolo LDL e con la riduzione dei livelli di colesterolo HDL. Tuttavia, studi comparativi indicano che l'effetto su colesterolo totale e colesterolo LDL differisce tra i vari antipsicotici. Al momento attuale, non è certo se questi cambiamenti a breve termine si trasformeranno in differenze clinicamente rilevanti a lungo termine<sup>46</sup>.

L'effetto totale degli antipsicotici sui trigliceridi è più marcato e ci sono chiare differenze tra i diversi farmaci. Gli antipsicotici associati all'aumento di peso, quali clozapina e olanzapina, sono associati ad un maggiore aumento dei trigliceridi ematici. Le maggiori differenze si osservano nella fase precoce del trattamento, quando l'aumento di peso è più rapido. Inoltre, i soggetti trattati per tre anni con antipsicotici atipici, sembrano avere una maggior alterazione dei trigliceridi rispetto a quelli trattati per tre anni con antipsicotici tipici.

Tutte le LG, tranne le LG NICE, raccomandano la valutazione del profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo LDL e HDL e trigliceridi) e glicemico, prima e durante il trattamento con farmaci antipsicotici (Tab. VI)<sup>4-6 11 44-46</sup>. Per le raccomandazioni EPA-EASD-ESC i livelli ematici di colesterolo totale e colesterolo LDL dovrebbero essere rispettivamente minori di 5 mmol/l (190 mg/dl) e 2,5 mmol/l

**TABELLA VI.**  
Raccomandazioni delle varie LG revisionate per gli EC metabolici degli antipsicotici. *Recommendations from the revised Guidelines for metabolic side effects of antipsychotics.*

EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
Obesità	La prevenzione dell'aumento di peso è una priorità Switch ad antipsicotico associato a minor aumento di peso Nessun intervento farmacologico di provata efficacia Possibili benefici di amantadina, topimarat, nizatina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Dieta, attività fisica Terapia cognitivo-comportamentale o psicoeducazione Switch ad altro antipsicotico Bloccanti dei recettori H2 (ranitidine, nizatina) Topimarat Combinazione antipsicotico e antidepressivo: fluoxetina + olanzapina, fluvoxamina + clozapina, reboxetina + olanzapina			Valutare il peso nelle prime settimane Inserimento in un programma di riduzione del peso Switch ad altro antipsicotico	Mantenere un peso corporeo ottimale attraverso alimentazione salutare ed attività fisica regolare Far riferimento ad un trainer nutrizionista/dietologo/personale Switch ad altro antipsicotico La prescrizione di metformina dovrebbe essere considerata per quei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per patologie cardiovascolari	Monitorare e registrare l'indice di massa corporea (BMI) di tutti i pazienti Nei soggetti con BMI $\geq$ 25 dovrebbe essere preso in considerazione, nella scelta del farmaco, il rischio relativo per l'aumento di peso dei vari antipsicotici Valutare il peso corporeo Inserimento in un programma di riduzione del peso Switch ad altro antipsicotico
Dislipidemia	Dovrebbe essere considerato il trattamento farmacologico con farmaci ipolipidizzanti	Dieta Scegliere antipsicotico associato a minor effetto su dislipidemia Trattamento farmacologico specifico			È prudente valutare i parametri ematici in tutti i pazienti	I livelli ematici di colesterolo totale e colesterolo LDL rispettivamente $<$ 5 mmol/l (190 mg/dl) e $<$ 2,5 mmol/l (100 mg/dl) I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mangiare cibi magri e sostituire i grassi con quelli insaturi provenienti da vegetali o pesce	Profilo lipidico a tutti i pazienti (colesterolemia totale, LDL, HDL, trigliceridemia) Se LDL sono nella norma: profilo glicemico ogni 2 anni Se LDL $>$ 130 mg/dl: profilo glicemico ogni 6 mesi e visita internistica

(continua)

(Tab. VI, segue)

EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
Diabete	Gli psichiatri devono essere preparati alla possibilità di chetoadidosi diabetica	Dieta Scegliere antipsicotico associato a minor effetto su iperglicemia Rivolgersi ad un diabetologo per il trattamento farmacologico			No raccomandazioni	Alcune recenti LG per il diabete hanno definito una diagnosi di schizofrenia e l'uso di antipsicotico come fattori di rischio per il diabete Nei pazienti con diagnosi di diabete valutare regolarmente (ogni 3-6 mesi) glicemia ed HbA <sub>1c</sub> . Valutazione annuale di escrezione albumina urinaria e creatinemia, valutazione fondo oculare ed esame dei piedi per la diagnosi precoce delle complicazioni. Trattamento insulinico Nei pazienti con alto rischio di diabete (glicemia = 110-125 mg/dl) valutazione annuale. Intervento sugli stili di vita La metformina deve essere utilizzata solo nei pazienti ad alto rischio	Valutare la glicemia prima di iniziare la terapia antipsicotica Nei pazienti ad alto rischio per diabete valutare glicemia o HbA <sub>1c</sub> ogni 4 mesi dopo l'inizio della terapia ed in seguito annualmente Nei pazienti con aumento di peso valutare glicemia o HbA <sub>1c</sub> ogni 4 mesi Valutare regolarmente i sintomi di diabete Informare i pazienti sui sintomi di diabete I pazienti che presentano sintomi di diabete devono essere inviati in urgenza da uno specialista

(100 mg/dl) <sup>46</sup>. Per il *Consensus Panel Physical Health Monitoring*, se il livello del colesterolo LDL è maggiore di 130 mg/dl, il paziente deve essere inviato da un internista per valutare la possibilità di iniziare un trattamento con farmaci che riducono il colesterolo <sup>45</sup>. Per le raccomandazioni EPA-EASD-ESC i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a scegliere cibi magri e sostituire i grassi saturi con quelli insaturi provenienti da vegetali o pesce <sup>46</sup>. Le LG APA e WFSBP raccomandano anche il trattamento con farmaci ipolipidizzanti (ad esempio, le statine) <sup>46</sup>.

### Diabete

La prevalenza del diabete è 2-3 volte maggiore nei soggetti con schizofrenia rispetto alla popolazione generale. Vari studi indicano che tale prevalenza nella schizofrenia è del 10-15% <sup>46</sup>. Un ampio studio prospettico mostra che un numero significativo di pazienti con schizofrenia è diabetico già al primo episodio, con una prevalenza del diabete che aumenta dal 3% nei pazienti al primo episodio o all'esordio recente al 16,5% nei pazienti con una durata di malattia di 20 anni <sup>46</sup>. La prevalenza del diabete nella fascia di età 15-25 anni è più alta nei pazienti con schizofrenia rispetto alla popolazione generale <sup>46</sup>. In risposta ai dati sopra riportati, alcune recenti LG per il diabete hanno collocato una diagnosi di schizofrenia e l'uso di antipsicotici tra i fattori di rischio per il diabete.

Il diabete nella schizofrenia è sicuramente una condizione multifattoriale ed include fattori scatenanti genetici ed ambientali. Gli studi farmacologici rilevano un'associazione tra presenza di diabete e assunzione di antipsicotici atipici. Sebbene i vari studi non diano chiare conclusioni a riguardo, il più alto rischio di diabete è associato al trattamento con clozapina ed olanzapina. Il meccanismo attraverso il quale i farmaci antipsicotici inducono il diabete sembra coinvolgere diversi sistemi. Un meccanismo potrebbe essere rappresentato dal fatto che l'aumento di peso, associato agli antipsicotici, potrebbe determinare il diabete. Ma vari studi animali ed *in vitro* hanno dimostrato che gli antipsicotici hanno un effetto sulla secrezione dell'insulina e sull'insulino-resistenza <sup>46</sup>.

Le raccomandazioni EPA-EASD-ESC e quelle della *Consensus Panel Physical Health Monitoring* danno indicazioni dettagliate sulla gestione dell'iperglicemia (Tab. VI) <sup>45 46</sup>.

Le raccomandazioni EPA-EASD-ESC distinguono i pazienti con diabete e quelli ad alto rischio per diabete <sup>46</sup>. Nei pazienti con diagnosi di diabete viene raccomandato di valutare regolarmente (ogni 3-6 mesi) glicemia ed emoglobina glicosilata ( $A_{1c}$  (HbA<sub>1c</sub>)). Inoltre, consigliano una valutazione annuale di escrezione albumina urinaria e creatinemia, esame del fondo oculare e dei piedi per la diagnosi precoce delle complicanze. Nei pazienti con alto rischio di diabete (glicemia = 110-125 mg/dl) le LG APA raccomandano una valutazione annuale <sup>4 46</sup>. Viene raccomandato, inoltre, un intervento sugli stili di vita. L'uso di metformina, invece, è consigliato solo nei pazienti ad alto rischio <sup>46</sup>.

Per il *Consensus Panel Physical Health Monitoring* nei pazienti ad alto rischio per diabete e in quelli con aumento di peso bisognerebbe valutare glicemia o HbA<sub>1c</sub> ogni 4 mesi dopo l'inizio della terapia ed in seguito annualmente <sup>45</sup>. I pazienti che presentano sintomi di diabete dovrebbero essere inviati in urgenza da uno specialista.

Le LG formulate dalla WFSBP raccomandano la valutazione della glicemia o dell'HbA<sub>1c</sub> prima di iniziare il trattamento con un antipsicotico. Stabiliscono, inoltre, che i pazienti e i loro familiari debbano essere informati dei sintomi del diabete e della necessità di un monitoraggio ad intervalli regolari della presenza di tali sintomi <sup>6</sup>.

Le LG dell'APA focalizzano l'attenzione solo sul fatto che clozapina ed olanzapina possono determinare chetoacidosi diabetica in assenza di diagnosi di diabete e non forniscono alcuna indicazione a riguardo <sup>4</sup>.

Le raccomandazioni *Mount Sinai Conference* pur trattando le problematiche legate alla presenza di iperglicemia non danno indicazioni a riguardo <sup>45</sup>.

Le LG NICE e PORT, infine, non forniscono informazioni né danno indicazioni sul diabete nei pazienti con schizofrenia <sup>10 11</sup>.

### Effetti collaterali cardiovascolari

Gli antipsicotici possono determinare, oltre al rischio cardiovascolare legato a EC metabolici, altri EC cardiologici quali il prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), con il rischio di torsione di punta, l'ipotensione posturale e l'ipertensione. La clozapina è stata, inoltre, associata ad aumentato rischio di miocardite.

La Tabella VII riporta le raccomandazioni delle varie LG sugli EC cardiovascolari.

### **Prolungamento del QTc**

Il prolungamento del QTc è un effetto dose-dipendente degli antipsicotici tipici, soprattutto delle fenotiazine. È associato a torsione di punta, ad aritmia ventricolare che causa sincope e può progredire verso una fibrillazione ventricolare e morte improvvisa. L'intervallo medio del QTc negli adulti sani è 400 msec. Il rischio di torsione di punta aumenta con il prolungarsi dell'intervallo.

Le LG APA, quelle WFSBP e le raccomandazioni del *Consensus Panel Physical Health Monitoring* concordano con che in presenza di alterazioni elettrocardiografiche è raccomandata l'interruzione del trattamento praticato e l'introduzione di un antipsicotico con un basso rischio di indurre disturbi della conduzione cardiaca (Tab. VII) <sup>4,6,45</sup>. Le LG APA e le raccomandazioni del *Consensus Panel Physical Health* trattano il rischio di prolungamento del QTc con ziprasidone consigliando di monitorare i pazienti trattati con ziprasidone per altri fattori di rischio legati alla torsione di punta e di effettuare elettrocardiogramma (ECG) di controllo in pazienti che presentano sintomi associati a prolungamento del QTc (es. sincope) <sup>4,45</sup>. Mentre per le LG APA l'ECG nello *screening* e nella valutazione dell'effetto dello ziprasidone è questionabile <sup>4</sup>, le raccomandazioni del *Consensus Panel Physical Health Monitoring* consigliano, nei pazienti con fattori di rischio cardiaci, di effettuare un ECG prima dell'inizio di terapia con ziprasidone <sup>45</sup>.

Le LG WFSBP raccomandano, invece, di valutare i fattori di rischio cardiaci, controllare le interazioni farmacologiche, scegliere un antipsicotico associato a minor rischio di prolungamento QTc e di effettuare *switch* ad altro antipsicotico se il QTc registrato è 480-520 ms o è aumentato di 60 ms <sup>6</sup>.

Le raccomandazioni del *Consensus Panel Physical Health Monitoring* consigliano, inoltre, di non prescrivere tioridazina, mesoridazina e pimozide ai pazienti con malattie cardiache, storia personale di sincope, storia familiare di morte in giovane età per patologie cardiache o sindrome da QT lungo congenito <sup>45</sup>.

Le raccomandazioni *Mount Sinai Conference* consigliano in generale di effettuare un controllo elettrocardiografico nei pazienti in trattamento con antipsicotico <sup>44</sup>.

Le altre LG e raccomandazioni revisionate non forniscono raccomandazioni sul rischio di prolungamento del QTc <sup>5,10,11</sup>.

### **Ipotensione posturale**

L'attività antagonista adrenergica alfa-1 degli antipsicotici può determinare la comparsa di EC quali vertigini, ipotensione e sonnolenza.

Tra le LG revisionate solo le LG APA e WFSBP forniscono raccomandazioni sulla gestione dell'ipotensione posturale (Tab. VII) <sup>4,6</sup>. Entrambe consigliano di aumentare il sale nella dieta, ma mentre le LG APA consigliano come trattamento farmacologico dell'ipotensione l'uso di cortisonici per le LG WFSBP è utile la somministrazione di diidroergotamina (max 6 mg/die) o etilefrina (20-60 mg/die) <sup>4,6</sup>. Le LG WFSBP raccomandano, inoltre, di scegliere un antipsicotico con basso profilo antiadrenergico ed una titolazione con basse dosi iniziali <sup>6</sup>.

Le altre LG e raccomandazioni revisionate non prendono in considerazione l'ipotensione ortostatica anche se le raccomandazioni della *Mount Sinai Conference* valutano questo EC anche senza fornire indicazioni <sup>5,10,11,44-46</sup>.

### **Tachicardia**

La tachicardia come EC degli antipsicotici è dovuta ad effetti anticolinergici ma può anche verificarsi in seguito ad ipotensione posturale <sup>4,6</sup>. Quest'ultimo caso si verifica in più del 25% dei pazienti trattati con clozapina <sup>4</sup>.

Tra le LG e raccomandazioni revisionate solo le LG APA e WFSBP trattano e forniscono indicazioni per la gestione della tachicardia come EC della terapia con antipsicotici (Tab. VII) <sup>4,6</sup>. Entrambe raccomandano, per il trattamento della tachicardia, l'uso di basse dosi di beta-bloccanti ad azione periferica (ad es. atenololo) solo nel caso in cui non sia presente ipotensione <sup>4,6</sup>.

### **Ipertensione**

Gli antipsicotici possono peggiorare l'ipertensione per il loro effetto sull'aumento del peso corporeo. Tuttavia, l'effetto ipotensivo del blocco adrenergico determinato dagli antipsicotici contrasta l'ipertensione <sup>4,6</sup>.

Le raccomandazioni EPA-EASD-ESC riportano che, nei pazienti con disturbi mentali gravi, non sono di solito presenti alti valori pressori. Sono raccomandati, tuttavia, livelli pressori inferiori a 140/90 mmhg (Tab. VII) <sup>4,6</sup>.

Le altre LG e raccomandazioni revisionate, infatti, non riportano l'ipertensione arteriosa come EC, ma si

TABELLA VII. Raccomandazioni delle varie LG revisionate per gli EC cardiovascolari degli antipsicotici. Recommendations from the revised Guidelines for cardiovascular side effects of antipsychotics							
EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9,10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
Prolungamento QTc	I pazienti trattati con ziprasidone devono essere monitorati per altri fattori di rischio per la torsione di punta Dovrebbero essere evitati trattamenti con farmaci che causano torsione di punta L'ECG nello screening e nella valutazione dell'effetto dello ziprasidone è questionabile	Valutazione dei fattori di rischio cardiaci Controllo delle interazioni farmacologiche Controllo ECG Scegliere l'antipsicotico associato a minor rischio di prolungamento QTc Switch ad altro antipsicotico se QTc = 480-520 ms o è aumentato di 60 ms			Controllo ECG		Non prescrivere tioridazina, mesoridazina e pimozide ai pazienti con malattie cardiache, storia personale di sincope, storia familiare di morte in giovane età per patologie cardiache o sindrome da QT lungo congenito Nei pazienti con i fattori di rischio sopra riportati effettuare ECG prima dell'inizio di terapia con ziprasidone Effettuare ECG di controllo in pazienti trattati con ziprasidone che presentano sintomi associati a prolungamento del QTc (es. sincope)
Ipotensione ortostatica	Aumento del sale nella dieta Somministrare Cortisonici	Attività fisica Aumento del sale nella dieta Scegliere antipsicotico con basso profilo antiadrenergico Titolazione con basse dosi iniziali Somministrare diidroergotamina (max 6 mg/die) o etilefrina (20-60 mg/die) Switch ad altro antipsicotico			No raccomandazioni		

(continua)

(Tab. VII, segue)

EC	APA <sup>4</sup>	WFSBP <sup>6</sup>	PORT <sup>11</sup>	NICE <sup>9 10</sup>	Raccomandazioni Mount Sinai Conference <sup>44</sup>	Raccomandazioni EPA-EASD-ESC <sup>46</sup>	Raccomandazioni Consensus Panel Physical Health Monitoring <sup>45</sup>
Tachicardia	Se non c'è ipotensione può essere trattata con basse dosi di beta-bloccanti ad azione periferica (es. atenololo)	Se non c'è ipotensione può essere trattata con basse dosi di beta-bloccanti ad azione periferica (es. atenololo)					
Ipotensione						Nei pazienti con disturbi mentali gravi non sono di solito presenti alti valori pressori Sono raccomandati livelli pressori inferiori a 140/90 mmhg	

soffermano sull'ipotensione posturale dovuta all'effetto antiadrenergico degli antipsicotici<sup>4-6 10 11 44 45</sup>.

## Note conclusive

Al termine di questa esposizione ci sembra quasi inutile rilevare quanto sia difficile, problematica ed anche un poco ambigua la posizione di qualsivoglia figura professionale si cimenti nel trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia.

La data di edizione delle principali LG disponibili, normalmente citate come punti di riferimento, è ormai vecchia: l'ultima è stata edita nel 2004 (APA)<sup>4</sup> ed è stata espressamente dichiarata obsoleta.

Gli aggiornamenti disponibili (specie gli aggiornamenti Cochrane)<sup>26</sup> e gli ultimi studi di trattamento pubblicati (CATIE, CUtLASS, EUFEST, CAFE, TEOSS)<sup>15-17 19 20</sup> sono molto cauti, quando non espressamente negativi, nella valutazione dell'efficacia degli antipsicotici atipici verso gli antipsicotici tipici.

Se fosse, quindi, solo per questo aspetto, sarebbe ragionevole concludere che non vi è differenza alcuna tra gli antipsicotici che abbiamo a disposizione per il trattamento dei sintomi positivi della schizofrenia.

Una conferma indiretta di ciò viene dalla pratica clinica corrente nei paesi in via di sviluppo, dove le risorse economiche limitate rendono, per così dire, obbligatorio l'utilizzo di farmaci antipsicotici poco costosi, e dove i risultati di efficacia sono soddisfacenti: è anche evidente che, in queste nazioni, le classi farmacologiche a disposizione e i programmi terapeutici non farmacologici saranno differenti sia come offerta differenziale che come intensità di cura rispetto ai paesi industrializzati.

È altresì evidente che l'aver ancora, nel panorama assistenziale, gli ospedali psichiatrici o non averli, cambia radicalmente l'atteggiamento terapeutico ed anche il profilo "ideologico" sotteso alla impostazione del trattamento stesso.

È anche plausibile il pensare che questi due fatti siano tra loro dipendenti, nel senso che a più basso livello di sviluppo si accompagna una più evidente impostazione di trattamento che prevede la custodia come suo elemento basilare.

Questi due aspetti, per citare solo i primi che possono venire in mente, comportano che le LG non possano essere in alcun modo generalizzate: è quindi implicito che quelle che abbiamo a disposizione, così come tutto il resto del materiale

documentale e bibliografico, si riferisce alla realtà dei paesi completamente sviluppati e dove l'ospedale psichiatrico non è più presente oppure, se presente, non è l'esclusivo punto di riferimento istituzionale per il trattamento dei pazienti con disturbo schizofrenico.

Con questa preliminare importante limitazione ed entrando nel merito di quanto viene suggerito per i paesi sviluppati, appare in tutta la sua evidenza il fatto che la terapia psicofarmacologica ha la sua indicazione per il trattamento estemporaneo dei sintomi positivi nel primo episodio.

Su questo punto, pur con alcune sfumature di linguaggio (in alcuni casi si "consiglia", in altri lo si pone come un fatto pressoché obbligatorio) tutti i documenti a disposizione sono concordi.

L'accordo è del tutto inesistente per quanto riguarda il proseguimento del trattamento psicofarmacologico, sia in termini di dosaggio che di durata: si varia dal mantenimento della dose massima per pochi mesi ad una dose dimezzata per qualche anno o per almeno 5 anni.

Anche per il trattamento depot le indicazioni sono varie e contraddittorie: alcune pubblicazioni propongono la terapia depot fin dal primo episodio, per garantire l'assunzione del farmaco e per ridurre al minimo il periodo di psicosi non trattata; altri limitano la terapia depot ai soli pazienti che non sono accondiscendenti ad assumere la terapia psicofarmacologica.

Il problema dell'evoluzione del disturbo, della comparsa o della compresenza di sintomi deficitari (ideativi, affettivi e cognitivi) trova un limitatissimo spazio: tutto il capitolo della psicopatologia deficitaria è, prima di tutto, esaminato, discusso ed oggetto di suggerimenti come esito collaterale del trattamento dei sintomi positivi con medicinali iatrogeni dal punto di vista extrapiramidale.

Il problema delle varie EPS occupa un grande spazio sia nelle LG che negli aggiornamenti e negli studi clinici cui si è fatto riferimento più sopra (CATIE, CUtLASS, EUFEST, CAFE, TEOSS)<sup>15-17 19 20</sup>.

È su questo punto specifico che tutte le raccomandazioni pubblicate sono concordi nel dichiarare la superiorità degli antipsicotici atipici sugli antipsicotici tipici.

Ma la complessità degli EC che man mano si sono evidenziati anche per gli antipsicotici atipici ha reso molto complicato ed oggetto di grande dibattito l'atteggiamento che deve essere consigliato agli psichiatri clinici.

Gli antipsicotici tipici ed atipici sono gravati da EC che possono di fatto coinvolgere qualunque distretto somatico. Il problema non è stabilire quale sia l'EC mediamente più grave tra i farmaci utilizzati, ma quello più pericoloso e/o fonte di ridotta adesione terapeutica per il singolo paziente<sup>53</sup>. Lo psichiatra dovrà, quindi, incrociare i dati della letteratura, dei trial clinici e delle LG con anamnesi personale e familiare, storia clinica pregressa ed attuale in relazione alla farmacoterapia del suo "caso clinico". L'elemento di attenzione consiste nello scrutinare i possibili EC con strumenti di indagine sistematica – ad esempio *checklist* o strumenti di auto- ed etero-valutazione, come la *Drug Attitude Inventory* (DAI)<sup>54</sup> – in quanto non tutti gli EC sono immediatamente misurabili dal clinico o riferibili dal paziente. Se l'acinesia o la scialorrea possono, infatti, facilmente essere individuati, è verosimile che una disfunzione erettile o una ipertrigliceridemia necessitino di un esame sistematico.

Per la valutazione e la gestione degli EC neurologici, metabolici e cardiovascolari il clinico potrà fare facilmente riferimento, oltre alle LG APA<sup>4</sup>, alle LG della WFSBP<sup>56</sup>. Queste ultime, infatti sono corredate di tabelle che riassumono i principali EC e le indicazioni per la loro gestione (Tabelle IV e V delle LG WFSBP per il trattamento in acuto<sup>5</sup> e Tabelle III e IV per il trattamento a lungo termine<sup>6</sup>). È interessante notare come, negli ultimi anni, vi sia una crescente consapevolezza che alcuni degli EC, segnatamente quelli dismetabolici, necessitano di particolare attenzione multidisciplinare. Se lo psichiatra aveva sufficienti conoscenze per affrontare problematiche relative ad EC extrapiramidali e dell'iperprolattinemia, le tematiche dismetaboliche richiedono, come indicato dalle LG e, soprattutto, dalle raccomandazioni EPA-EASD-ESC, l'intervento di specialisti di altre discipline<sup>46</sup>. Questo non significa rendere la materia più complessa, quanto piuttosto sottolineare una necessità di integrazione di conoscenze ed interventi per ottimizzare la gestione degli EC. Se tale osservazione si unisce alla recente affermazione dell'OMS di "No health without mental health!", i due aspetti di salute fisica e mentale dovranno essere valutati costantemente in parallelo per non privare i pazienti psichiatrici delle cure mediche necessarie ma anche le persone affette da disturbi medici della spesso indispensabile valutazione psicopatologica.

Va ricordato che alcune conoscenze relative alla farmacocinetica e, quindi, al dosaggio del farmaco sono rilevanti per il controllo di alcuni EC. È interessante notare come vi siano marcate differenze nei dosaggi utilizzati dai clinici in differenti paesi a parità di indicazioni registrative<sup>55 56</sup>.

Non esistono farmaci di prima, seconda o terza scelta in relazione agli EC. Il clinico deve assicurare a tutti i pazienti in trattamento la stessa attenzione nella ricerca degli EC, nella loro valutazione e nella decisione clinica in base al costo/beneficio del singolo trattamento. Tale pratica dovrebbe essere condivisa quanto meno in ambito locale/regionale.

La componente deficitaria di tipo affettivo è, poi, da un lato ascritta a quanto appena detto: dall'altro è considerata a sé stante, come comorbidità e, quindi, come tale, da trattare con farmaci antidepressivi: ma gli accenni a ciò sono appena abbozzati, gli studi clinici controllati sono scarsissimi ed ulteriori dati vengono richiesti.

La perdita di capacità cognitive, nel senso più ampio del termine, da quelle individuali investigabili con strumenti e metodiche neuroscientifiche a quelle sociali o, recentissimamente, a quelle cosiddette "economiche", è stata, negli ultimi vent'anni, costantemente osservata, quantificata ed, almeno con alcune ipotesi di lavoro, spiegata. I tentativi terapeutici per porvi rimedio, dalla terapia cognitiva a quella psicoterapica a quella farmacologica non hanno dato alcun risultato sostanziale: vi è da aggiungere anche che le pochissime LG che fanno cenno a questo problema (APA 2009)<sup>8</sup> lamentano la pressoché assoluta mancanza di studi clinici controllati in questo campo.

Solo il *Guidelines Watch* APA del 2009 accenna, verso la fine, al problema dell'abuso di sostanze (fumo, alcool e stupefacenti) nei soggetti che soffrono di schizofrenia<sup>8</sup>.

Anche tutti gli studi più recenti, citati prima, e riguardanti il trattamento psicofarmacologico della schizofrenia non fanno cenno a questa variabile nelle valutazioni di esito.

Lo studio CATIE del 2006 considera l'abuso di sostanze come una variabile epidemiologica da valutare nella descrizione del disturbo schizofrenico, ma senza fare cenno ad una sua possibile interferenza o peso nella scelta del trattamento o nel suo esito<sup>15</sup>.

Il disturbo schizofrenico adolescenziale è un altro argomento decisamente poco, per non dire per nulla, affrontato nella letteratura.

L'argomento è, per la psichiatria italiana, di grande attualità, sia perché mancano protocolli standardizzati relativi al passaggio in cura di pazienti psicotici dalle Unità Operative di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (UONPIA) a quelle di Psichiatria, sia per la carenza di reparti di degenza UONPIA, con la conseguenza che adolescenti psicotici vengono sempre più frequentemente ricoverati nei Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC).

Anche in questo caso la comorbidità con l'abuso di sostanze è assai frequente e non esistono LG o semplicemente suggerimenti pubblicati condivisibili.

Un altro punto non affrontato, né nelle LG né nella letteratura più recente, e che, in parte almeno, si sovrappone a quanto appena detto, riguarda la compresenza di ritardo mentale: tenuto conto che il problema della comorbidità è sempre considerato di grande importanza, questa carenza pare strana.

In generale, la presenza di ritardo mentale è considerato, insieme ad altri, come un fattore prognosticamente sfavorevole, ma nulla è detto su di una possibile specificità o particolarità di interventi integrati in funzione di ciò. Anche in questo caso non sono presenti studi clinici controllati.

Allo stesso modo, ed all'altro estremo del panorama, non vi sono dati disponibili e quindi suggerimenti o indicazioni strutturate sulla comorbidità tra disturbi cognitivi dell'anziano e disturbo schizofrenico cronico che di per sé, per definizione, porta ad un decadimento cognitivo.

Ciò vale sia per l'orientamento diagnostico, ancora molto condizionato da una organizzazione gerarchica, sia, e di maggiore importanza per l'argomento che stiamo trattando, per le implicazioni terapeutiche.

Per quanto riguarda poi il problema degli interventi psicologici, non sono presenti dati controllati sulla loro *effectiveness*.

È da sottolineare come nessuna delle LG statunitensi esprima raccomandazioni per alcuna delle terapie psicologiche (cognitiva, familiare, sistema psicologico di vario tipo), al contrario di quelle anglosassoni ove la terapia cognitiva è raccomandata.

A parte la contraddittorietà dei dati sperimentali a supporto vuoi di una o dell'altra posizione, il motivo di tale vaghezza e discrepanza su di un tema così importante è da ricercarsi nella pressoché totale assenza di ipotesi consistenti sulle basi patogenetiche del disturbo, mancando le quali di-

viene difficile pensare a rimedi così complessi ed articolati come quelli psicologici.

### Ringraziamenti

Bristol-Myers Squibb ha supportato gli Autori nella stesura del manoscritto con un grant educazionale.

### Bibliografia

- 1 Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. *Consensus methods: characteristics and guidelines for use*. Am J Public Health 1984;74:979-83.
- 2 Bhanji NH, Tempier R. *Managing schizophrenia during the stable phase: is there consensus among practice guidelines?* Can J Psychiatry 2002;47:76-80.
- 3 Chiles JA, Miller AL, Crismon ML, et al. *The Texas Medication Algorithm Project: development and implementation of the schizophrenia algorithm*. Psychiatric Services 1999;50:69-74.
- 4 American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc. 2006.
- 5 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Acute treatment of schizophrenia*. The World Journal of Biological Psychiatry 2005;6:132-91.
- 6 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: Long-term treatment of schizophrenia*. The World Journal of Biological Psychiatry 2006;7:5-40.
- 7 Rowlands P. *The NICE schizophrenia guidelines: the challenge of implementation*. Advances in Psychiatric Treatment 2004;10:403-12.
- 8 American Psychiatric Association. *Guideline watch (September 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc. 2009.
- 9 Kendall TJG, Pilling S, Barnes TRE, et al. *Schizophrenia: full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care*. London: Gaskell 2003.
- 10 National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health

- and Clinical Excellence. *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update)*. National Clinical Practice Guideline 82, 2009.
- 11 Lehman AF, Steinwachs DM, and the Co-Investigators of the PORT Project. *At issue: translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations*. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:1-10.
  - 12 Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. *Expert consensus guidelines; optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders*. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl.12):5-19.
  - 13 McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW. *Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk*. *Schizophr Bull* 2001;27:563-70.
  - 14 World Health Organization. *WHO Guide to mental health in primary care*. London 2000.
  - 15 Lieberman J, Stroup TS, McEvoy J, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
  - 16 Jones PB, Barnes TRE, Davies L, 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.
  - 17 Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. *Lancet* 2008;371:1085-97.
  - 18 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders*. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:1-30.
  - 19 Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, et al.; Comparison of Atypicals in First Episode study group. *Predictors of treatment discontinuation and medication non-adherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106-13.
  - 20 Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. *Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study*. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420-31.
  - 21 Stip E, Tourjman V. *Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: a review*. *Clin Ther* 2010;32(Suppl.1):S3-20.
  - 22 Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al. *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)*. *Lancet* 2009;374:620-7.
  - 23 Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, et al. *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000059.
  - 24 Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, et al. *Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006569.
  - 25 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. *Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006627.
  - 26 Cipriani A, Boso M, Barbui C. *Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006324.
  - 27 Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. *Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006624.
  - 28 Wang J, Omori IM, Fenton M, et al. *Sulpiride augmentation for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD008125.
  - 29 Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, et al. *Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006329.
  - 30 Kennedy E, Kumar A, Datta SS. *Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004027.
  - 31 Arunpongpaisal S, Ahmed I, Aqeel N, et al. *Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004162.
  - 32 Quraishi S, David A. *Depot haloperidol decanoate for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001361.
  - 33 Quraishi S, David A. *Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001717. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001717.
  - 34 Hosalli P, Davis JM. *Depot risperidone for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004161.
  - 35 Adams CE, Eisenbruch M. *Depot fluphenazine for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000307.

- <sup>36</sup> Chue P, Emsley R. *Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics*. CNS Drugs 2007;21:441-8.
- <sup>37</sup> Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al. *Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2004;161:473-9.
- <sup>38</sup> Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. *Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature*. J Clin Psychiatry 2002;63:892-909.
- <sup>39</sup> Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, et al. *Defining treatment refractoriness in schizophrenia*. Schizophr Bull 1990;16:551-61.
- <sup>40</sup> Tamminga CA. *The promise of new drugs for schizophrenia treatment*. Can J Psychiatry 1997;42:265-73.
- <sup>41</sup> Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al. *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams & Wilkins 1993.
- <sup>42</sup> Tandon R, Jibson MD. *Extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment: scope of problem and impact on outcome*. Ann Clin Psychiatry 2002;14:123-9.
- <sup>43</sup> Nasrallah HA, Mulvihill T. *Iatrogenic disorders associated with conventional vs atypical antipsychotics*. Ann Clin Psychiatry 2001;13:215-27.
- <sup>44</sup> Marder SR, Essok SM, Miller AL, et al. *The Mount Sinai Conference on the pharmacotherapy of schizophrenia*. Schizophr Bull 2002;28:5-16.
- <sup>45</sup> Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2004;161:1334-49.
- <sup>46</sup> De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. *Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Psychiatry 2009;24:412-24.
- <sup>47</sup> Rojansky N, Wang K, Halbriech U. *Reproductive and sexual adverse effects of psychotropic drugs*. In: Kane JM, Lieberman J, editors. *Adverse effects of psychotropic drugs*. New York: Guilford 1992. pp. 356-75.
- <sup>48</sup> Allochis G, Cavallaro R, Milano W, et al. *Problematice nel monitoraggio e nella gestione della salute fisica del paziente con schizofrenia*. Giorn Ital Psicopat 2007;13:533-45.
- <sup>49</sup> Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. *Atypical antipsychotic drugs and risk of sudden cardiac death*. N Engl J Med 2009;360:225-35.
- <sup>50</sup> Brown AD, Barton DA, Lambert GW. *Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment*. CNS Drugs 2009;23:583-602.
- <sup>51</sup> Saha S, Chant D, McGrath J. *A systematic review of mortality in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2007;64:1123-31.
- <sup>52</sup> Citrome L, Holt RIG, Zachry WM, et al. *Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics*. Ann Pharmacother 2007;41:1593-603.
- <sup>53</sup> Rossi A, Arduini L, Stratta P. *La compliance al trattamento con farmaci antipsicotici*. Giorn Ital Psicopat 2002;8:391-400.
- <sup>54</sup> Rossi A, Arduini L, De Cataldo S, et al. *Studio di validazione della versione italiana della Drug Attitude Inventory (DAI)*. Epidemiologia e Psichiatria Sociale 2001;10:107-14.
- <sup>55</sup> Barbui C, Nosé M, Mazzi MA, et al. *Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries*. Int Clin Psychopharmacol 2006;21:355-62.
- <sup>56</sup> Sim K, Su A, Leong JY, et al. *High dose antipsychotic use in schizophrenia: findings of the REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescriptions) Study*. Pharmacopsychiatry 2004;37:175-9.