

Compliance e well-being in pazienti schizofrenici trattati con antipsicotici atipici

Compliance and well-being in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics

D. Cannavò*, G. Minutolo*, L. Gandolfo**, A. Petralia*, F. Palermo***, E. Aguglia*

* AOU Policlinico "G. Rodolico", Vittorio Emanuele II di Catania, UOPI di Psichiatria; ** SPDC DSM 4, Distretto Catania 2, ASP Catania;

*** Dipartimento di Medicina Interna e Medicina specialistica, Università di Catania

Summary

Objective

Chronic diseases as schizophrenia and psychotic disorder requires a long time therapy and patient's insight is compromised. In this kind of pathology the compliance is an essential requisite. The compliance is related to a good subjective well-being.

Methods

The research assesses compliance, well-being and insight in patients with schizophrenia, schizo-affective disorder and psychotic disorder NOS treated with atypical antipsychotics (olanzapine, risperidone, aripiprazolo).

A one year study evaluates 58 patients, (range 25- 65 years) affected by schizophrenia, schizo-affective disorder and psychotic disorder NOS. The primary outcome was clinical response as defined by SAPS, SANS, and BPRS. The secondary outcome included tolerability and the side effects defined as either: blood parameters (total cholesterol, triglycerides, glucose and prolactin); weight; blood pressure; QTc (ECG); anti-cholinergic and extra-pyramidal effects; AIMS. The third outcome was insight and subjective well-being examined with ITAQ and PGWBI. The research included an evaluation at baseline and 3 follow-up (at 3, 6-months and 12-months).

Results

Study has shown reduction of the total score of the scales: in patients treated with OLA BPRS ($p = 0.0001$), SAPS ($p = 0.0061$) and SANS ($p = 0, 0091$); in patients treated with RSP SANS and SAPS ($p = < 0.0001$); ITAQ shows a statistical important improvement at T_2 in all groups ($p = 0.007$); in the PGWBI there is an increase of the total score in all groups ($p < 0.001$) between T_0 and T_2 . Results about Tolerability have shown an increase in average weight of 3.4 kg in patients treated with OLA and an increase of prolactin (45-50%) in patients treated with RSP. AIMS didn't show high scores.

Conclusions

The increased insight, related to good cardiovascular tolerability and therapeutic efficacy, has contributed to the adherence of treatment (92%), with a significant improvement in psychomotor and cognitive performance. The pharmacological differences between atypical antipsychotics must be considered in the individual therapeutic prescription. An appropriate psycho-pharmacological prescription is important to the subjective's perception of well-being.

Key words

Well-being • Insight • Compliance • Tolerability • Psychotic disorders • Schizophrenia • Atypical antipsychotics • Olanzapine • Risperidone • Aripiprazole

Riassunto

Introduzione

La compliance rappresenta un requisito essenziale nel trattamento di patologie ad andamento cronico, che necessitano di terapie prolungate, come la schizofrenia e disturbi psicotici, condizioni cliniche spesso caratterizzate da una compromissione dell'insight. La presenza di un buon livello di insight, correlandosi positivamente ad un miglioramento del quadro psicopatologico, migliora la qualità della vita ed il well-being, oltre che favorire l'adesione al trattamento del paziente schizofrenico in fase iniziale.

Materiali e metodi

Il nostro studio, di tipo osservazionale naturalistico e della durata di un anno, ha come scopo quello di valutare e comparare,

in 58 pazienti (età compresa tra 25 e 65 anni) affetti da schizofrenia, disturbo schizo-affettivo o disturbo psicotico NAS, in trattamento farmacologico con antipsicotici atipici (olanzapina, risperidone ed aripiprazolo), la compliance, il well-being e l'insight, in relazione all'efficacia clinica, alla tollerabilità ed agli effetti collaterali dei tre farmaci in studio. La nostra ricerca includeva una valutazione al baseline e 3 follow-up (3, 6 e 12 mesi): della efficacia clinica, attraverso la SAPS, SANS e BPRS; della tollerabilità, attraverso il monitoraggio di alcuni parametri ematici (colesterolo totale, trigliceridi, glucosio e prolattina), delle variazioni del peso corporeo, della pressione arteriosa e del QTc (ECG), della presenza di sedazione, di effetti anticolinergici ed extrapiramidali, questi ultimi indagati attraverso la somministrazione dell'AIMS; dell'analisi soggettiva dell'insight e del well-being, attraverso l'uso dell' ITAQ e del PGWBI.

Corrispondenza

Dario Cannavò, UOPI di Psichiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Vittorio Emanuele G. Rodolico, via S. Sofia 78, 95124 Catania, Italia • Tel. +39 095 3782470 • Fax +39 095 3782470 • E-mail: darcan00@hotmail.com

Risultati

Il nostro studio ha dimostrato una riduzione del punteggio globale delle scale: nei pazienti trattati con OLA BPRS ($p = 0,0001$), SAPS ($p = 0,0061$) e SANS ($p = 0,0091$); nei pazienti trattati con RSP, SANS e SAPS ($p \leq 0,0001$); ITAQ una riduzione al T2 in tutti i gruppi ($p = 0,007$); nella PGWBI un incremento significativo ($p < 0,001$) tra T0 e T2. I risultati riguardo la tollerabilità hanno dimostrato un aumento del peso corporeo di 3,4 kg nei pazienti trattati con OLA e un incremento della prolattinemia (45-50%) nei pazienti trattati con RSP. Nessuna variazione significativa all'AIMS nei tre gruppi esaminati.

Conclusioni

Gli obiettivi della ricerca e del trattamento psicofarmacologico dei pazienti schizofrenici hanno privilegiato la possibilità

Introduzione

La *compliance* rappresenta un requisito essenziale nel trattamento di patologie ad andamento cronico, che necessitano di terapie prolungate e che presentano anche una compromissione dell'*insight*, come ad esempio la schizofrenia¹. Blackwell² definisce la *compliance* come "la misura in cui il comportamento di una persona, diretto verso l'assunzione di un farmaco, o il cambiamento di uno stile di vita corrisponde alle richieste mediche", dando una definizione concettualmente vicina a quella di Kaplan³ che fa riferimento "al grado con cui un paziente segue le raccomandazioni cliniche del medico curante". Nel paziente schizofrenico per *compliance* ci si riferisce al numero di assunzioni di farmaci comparate al numero di prescrizioni terapeutiche⁴. La *non compliance* condiziona comportamenti fondamentali per il buon esito del trattamento, quali ad esempio il mancato rispetto delle visite ambulatoriali, la precoce interruzione del progetto terapeutico, la modifica dello schema terapeutico prescritto, il rifiuto di un ricovero ospedaliero e/o dell'esecuzione di test emato-chimici per il monitoraggio del livello plasmatico dei farmaci assunti¹. La "non compliance al trattamento" viene descritta nel DSM-IV-TR⁵ come la mancata adesione ad un aspetto importante della cura di un disturbo mentale, in relazione anche alle diverse variabili implicate (costi, decisione fondata su valori personali, disagio al trattamento, tratti maladattivi di personalità, modalità con cui la malattia viene affrontata, incapacità di riconoscere i benefici del trattamento). In letteratura è ampiamente dimostrata la correlazione tra un' inadeguata *compliance* ed un aumento delle ricadute psicotiche, delle emergenze e delle riospedalizzazioni nei pazienti schizofrenici^{4,6}, sebbene non sia facile stabilire in che misura sia presente la *non-compliance*: alcuni studi la collocano in un range estremamente ampio, tra il 20 e il 79% dei pazienti, mentre altri attribuiscono un valore medio pari circa al 55%⁴. A tal proposito Lieberman

di coniugare l'efficacia clinica del trattamento alla riduzione degli effetti collaterali, obiettivamente rilevati e soggettivamente riportati. Il nostro studio ha verificato tali premesse, evidenziando di fatto l'incremento dell'*insight*, la buona tollerabilità cardiovascolare e l'efficacia clinica, parametri che hanno determinato un'adesione al trattamento pari al 92% ed un miglioramento della performance psicomotoria e cognitiva, tale da influenzare positivamente *well-being* e qualità della vita dei pazienti trattati.

Parole chiave

Schizofrenia • Benessere soggettivo • Tollerabilità • Aderenza • Consapevolezza di malattia • Antipsicotici atipici • Disturbi psicotici • Olanzapina • Risperidone • Aripiprazolo.

et al.⁷ riportano che il 74% (1061 pazienti) del campione totale in studio (1493 pazienti) aveva interrotto il trattamento farmacologico prima dei 18 mesi previsti. Il tempo per l'interruzione del trattamento riportato dagli Autori era significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con olanzapina rispetto a quetiapina ($p < 0,001$) e risperidone ($p = 0,002$), ma non nei confronti di perfenazina ($p = 0,021$) o ziprasidone ($p = 0,028$). Nello specifico il trattamento con olanzapina era stato sospeso per aumento di peso ed alterazioni metaboliche, mentre l'interruzione del trattamento con perfenazina era maggiormente associata alla comparsa di effetti extrapiramidali^{7,8}. Tra i fattori che garantiscono invece una buona *compliance* un ruolo importante è rivestito dall'*insight* o consapevolezza di malattia, termine introdotto in ambito psichiatrico nel 1836 da Krafft-Ebing, come "einsichtslos", per indicare appunto l'incapacità del paziente a riconoscere la propria condizione delirante⁹. In uno studio, condotto da De Hert et al.¹⁰ su un campione di 1213 pazienti schizofrenici, è stata valutata la correlazione tra l'*insight*, le variabili demografiche ed il quadro sintomatologico. L'*insight* è stato associato positivamente ad un alto livello di istruzione generale e negativamente alla gravità della sintomatologia positiva, negativa e cognitiva, in particolare ai "deliri", alla "povertà dei rapporti", al "sentimento di grandezza", al "ritiro sociale" ed ai "sentimenti di colpa". In un'ampia review Lincoln et al.¹¹ hanno dimostrato come una percentuale, compresa tra il 50 e l'80% dei pazienti schizofrenici, dimostrava di avere un *insight* parziale o totalmente assente. Nella stessa review si evidenziava una correlazione positiva tra un buon *insight* e l'adesione al trattamento in fase iniziale. L'*insight* era inoltre correlato ad un migliorato funzionamento globale a lungo termine¹¹.

La presenza di un buon livello di *insight* oltre che favorire l'adesione al trattamento del paziente schizofrenico in fase iniziale, correlandosi positivamente ad un miglioramento del quadro psicopatologico, migliora la qualità

della vita ed anche il *well-being*, cioè quello stato psico-emotivo associato a fattori fisici, sociali, cognitivi ed al funzionamento autonomo, che nell'insieme condizionano la percezione di sé e dell'ambiente circostante.

Le definizioni proposte per illustrare il *well-being* sono molteplici¹². In letteratura tale termine è stato assimilato con varie componenti, quali ad esempio: l'autostima¹³, l'ottimismo¹⁴, gli stati d'umore positivi¹⁵, il locus of control¹⁶ ed il senso di coerenza¹⁷, come risultati di un processo multidimensionale e dinamico.

In ambito clinico il "sentirsi bene" è sinonimo di assenza di sintomi, in termini di remissione completa o guarigione¹⁸, considerato che la permanenza di sintomi residui, nonostante il trattamento farmacologico e/o psicoterapico¹⁹, implica un outcome negativo ed un'assenza di *well-being*. Quest'ultimo difatti costituirebbe una delle componenti più importanti della *quality of life* (QoL)²⁰.

Ai fini di un monitoraggio oggettivo, oltre che dell'andamento clinico, del raggiungimento del *well-being* è necessario l'utilizzo di strumenti psicometrici specifici e validati. A tal proposito, il questionario PGWBI index "Versione MiOS, gennaio 2000", da noi utilizzato, è uno strumento di facile somministrazione, composta da 22 item, indicato per fornire un profilo psicologico-emotivo dei pazienti testati e per quantificare il benessere globale. Numerose sono le evidenze scientifiche che hanno studiato i possibili fattori correlati ad una migliore o peggiore percezione della qualità della vita e del *well-being*²¹⁻²⁴. In particolare Lambert et al.²¹ hanno identificato su un campione di 2842 pazienti con diagnosi di schizofrenia, valutati per un periodo di 36 mesi, 4 livelli di *well-being*, relativi ai punteggi ottenuti alla *Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale* (SWN-K), che comprendevano: un livello stabilmente basso (33%); uno moderatamente stabile (31%); uno stabilmente alto (16%) ed un ultimo (20%) connotato da un iniziale miglioramento ed una successiva stabilizzazione su un livello alto. I fattori predittivi valutati, correlati ai diversi livelli di *well-being*, riguardavano: età; genere; durata della malattia; severità del quadro psicopatologico (attraverso l'uso della CGI-SCH ed il confronto con le relative sottoscale della PANSS); variabili funzionali quali lo stato occupazionale, il grado di autonomia/indipendenza, le relazioni sociali; variabili relative al trattamento con antipsicotici, riguardanti la presenza di eventi avversi di tipo extrapiramidale, la presenza di discinesia tardiva, la tipologia del trattamento iniziale, rispettivamente con antipsicotici tipici o atipici. I risultati dello studio suggerivano che i livelli di *well-being* risultano stabili nel tempo e fortemente correlati al decorso sintomatologico, al livello funzionale ed alla qualità della vita. Il valore basale del benessere soggettivo sembrava essere il fattore predittivo più importante di risposta positiva alla terapia antipsicotica²¹. Libiger et al.²⁵, nel valutare la correlazio-

ne tra *well-being* e trattamento, sottolinea la differente percezione del 'sentirsi bene' nei pazienti trattati in monoterapia rispetto a coloro che avevano ricevuto un trattamento combinato, concludendo per una correlazione positiva tra *well-being* e monoterapia. Il nostro studio, di tipo osservazionale naturalistico, ha come scopo quello di valutare e comparare, in pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizo-affettivo e disturbo psicotico NAS, in trattamento farmacologico con antipsicotici atipici (olanzapina, risperidone ed aripiprazolo), la compliance, il *well-being* e l'insight, in relazione all'efficacia clinica, alla tollerabilità ed agli effetti collaterali dei tre farmaci in studio.

Materiali e metodi

Campione e criteri di reclutamento

Il campione totale era rappresentato da 70 pazienti, di entrambi i sessi e di età compresa tra 25 e 65 anni, reclutati presso l'ambulatorio del SPDC dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico - Vittorio Emanuele di Catania con diagnosi di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo psicotico NAS secondo il DSM-IV-TR (Tab. I). I pazienti inclusi nello studio, della durata di 12 mesi (gennaio 2008-gennaio 2009) sono stati 58; tali pazienti sono stati suddivisi in relazione al trattamento antipsicotico prescritto al baseline (visita di screening) e non randomizzato, considerato che lo studio è di tipo osservazionale naturalistico, in: 20 pazienti in trattamento con olanzapina; 20 con risperidone e 18 con aripiprazolo. Venivano esclusi dallo studio sia i pazienti in trattamento con altri antipsicotici atipici, in quanto non raggiungevano un'adeguata numerosità necessaria per il confronto tra gruppi (quetiapina n. 5 pz., ziprasidone n. 4 pz., clozapina n. 2 pz., amisulpiride n. 1 pz.), che i pazienti con psicosi organica e/o ritardo mentale e comorbilità internistica. Nella Tabella II sono inserite le caratteristiche socio-demografiche del campione studiato. Ai pazienti idonei allo studio sono stati effettuati 3 follow-up a 3, 6 e 12 mesi, al fine di valutare l'efficacia clinica, la tollerabilità degli antipsicotici in esa-

TABELLA I.

Diagnosi del campione in studio (secondo i criteri del DSM-IV TR). *Diagnosis of the sample studied (according criteria of DSM-IV TR).*

Diagnosi del campione totale	%
Schizofrenia paranoide	53,4
Schizofrenia disorganizzata	20,6
Schizofrenia indifferenziata	5,2
Disturbo schizoaffettivo	12
Disturbo psicotico NAS	8,8

TABELLA II.Caratteristiche socio-demografiche del campione. *Socio-demographic characteristics of the sample.*

		OLA 20 pz M = 13 F = 7	RSP 20 pz M = 15 F = 5	ARI 18 pz M = 10 F = 8
Grado d'istruzione	Licenza elementare	8	6	7
	Licenza media	6	9	5
	Diploma di scuola super.	4	4	6
	Diploma di Laurea	2	1	-
Stato civile	Celibe/Nubile	10	7	11
	Coniugato/a	9	8	6
	Separato/a Divorziato/a	1	5	1
Procedimenti penali	Si	2	1	-
	No	18	19	18
Uso/abuso di sostanze	Alcool	4	5	2
	Droghe leggere	5	2	-
	Droghe pesanti	-	-	-
Domicilio	Vive da solo	2	-	3
	Vive in famiglia	12	13	11
	CTA/casa famiglia	6	7	4

me, l'*insight* ed il well-being, attraverso l'uso di specifiche scale adottate presso il SPDC.

Misure di valutazione

L'efficacia clinica veniva monitorata utilizzando: la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) e la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS)^{26,27}, per la sintomatologia positiva e negativa; la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), per il decorso clinico. La SANS, composta da 25 item, si suddivide in 5 sub-scale: Piattezza o Ottundimento affettivo; Alogia; Abulia/Apatia; Anedonia/Asocialità e Attenzione. La SAPS, composta da 34 item, si suddivide in 4 sub-scale: Allucinazioni; Deliri; Anomalie del comportamento e Disturbi formali positivi del pensiero. La *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) #47 si compone di 18 item che esplorano altrettanti sintomi, da cui si ottiene un punteggio totale che può essere assunto come espressione di gravità della malattia. La scala prevede inoltre l'individuazione di 5 dimensioni, quali ansia-depressione, anergia, disturbo del pensiero, attività e ostilità-sospettosità²⁸.

La valutazione della tollerabilità prevedeva il monitoraggio di alcuni parametri ematici (colesterolo totale, trigliceridi, glucosio e prolattina), delle variazioni del peso corporeo, della pressione arteriosa e del QTc (ECG), oltre che della presenza di sedazione, di effetti anticolinergici (secchezza delle fauci, stitichezza, ritenzione urinaria, visione offuscata e tachicardia sinusale) ed extrapirami-

dali, questi ultimi indagati attraverso la somministrazione della *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS).

L'AIMS si compone di 12 item, di cui i primi sette valutano i movimenti di tre regioni del corpo (faccia/movimenti facciali, arti superiori e inferiori) e del tronco (nuca, spalle e bacino); i tre successivi si riferiscono ad un giudizio globale del soggetto sulla gravità dei movimenti involontari, sul conseguente disagio e compromissione secondaria, oltre che sulla consapevolezza della presenza degli stessi; gli ultimi due item si riferiscono alle condizioni dentali²⁹.

Per un'analisi soggettiva dell'*insight* e del well-being sono stati infine utilizzati rispettivamente l'*Insight and Treatment Attitude Questionnaire* (ITAQ) ed il *Psychological General Wellbeing Index* (PGWBI): il primo costituito da 11 item che si propongono di esplorare i tre domini nei quali si articolerebbe l'*insight*, e cioè la coscienza di malattia, il bisogno di ricovero e di cure mediche³⁰; il secondo, composto da 22 item, ha lo scopo di quantificare l'auto-rappresentazione dello stato di benessere/disagio percepito dal paziente, assegnato attraverso un punteggio globale, in un range di valori compresi tra 0 e 110, che oltre a fornire informazioni sullo stato di benessere, permette di esplorare sei differenti dimensioni: ansia; depressione; positività e benessere; autocontrollo; stato di salute e vitalità³¹.

Trattamenti farmacologici

Del campione in studio: 20 pazienti assumevano olanzapina (OLA) ad un dosaggio compreso tra 10-20 mg/die;

20 pazienti risperidone (RSP) tra 3-6 mg/die; 18 pazienti aripiprazolo (ARI) tra 10-30 mg/die. Sono stati ammessi i pazienti che facevano uso di benzodiazepine. Non sono stati arruolati pazienti con antipsicotici in associazione (Tab. III).

TABELLA III.Trattamenti farmacologici. *Pharmacological treatments.*

Diagnosi	ARI (n = 18)	OLA (n = 20)	RSP (n = 20)
S. paran.	9	13	9
S. disorg.	5	4	3
S. indiff.	-	-	3
D. schizoaff.	2	3	2
D. pisc. NAS	2	-	3

Analisi statistica

Per l'analisi statistica dei risultati è stata utilizzata l'analisi della varianza a due vie (*two-way ANOVA*), essendo le variabili esaminate distribuite in modo normale e a varianza omogenea. I due fattori presi in considerazione nel calcolo statistico erano rispettivamente i diversi tipi di trattamento (OLA, RSP, ARI) ed i tempi previsti dallo studio (T_0 , T_1 , T_2).

Risultati

Risultati alla BPRS, SAPS e SANS

I risultati relativi all'efficacia clinica hanno messo in evidenza una migliore risposta nei pazienti in trattamento con OLA e RSP. In particolare nel gruppo trattato con

OLA alla fine dei 12 mesi di follow-up si è assistito ad una riduzione del punteggio totale statisticamente significativa sia alla BPRS ($p = 0,0001$), che alla SAPS ($p = 0,0061$) ed alla SANS ($p = 0,0091$), ma non a 6 mesi (Tab. IVa-b). Nei pazienti trattati con RSP già a 6 mesi di follow-up si registrava una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) alla SAPS ed alla SANS, ma non alla BPRS (Tab. IVa-b). A 12 mesi di follow-up è stata osservata una modifica alla SAPS ed alla SANS maggiormente significativa rispetto al T_1 ($p \leq 0,0001$), mentre il risultato della BPRS riportava una differenza ai limiti della significatività

TABELLA IVa.p-value di BPRS Tot, SAPS e SANS. *p-value of BPRS Tot, SAPS and SANS.*

Terapie	p-value	SAPS	SANS	BPRS
OLA	Tot	0,0061	0,0091	0,0001
	T_0 vs. T_1	ns	ns	ns
	T_1 vs. T_2	*	†	†
	T_0 vs. T_2	†	*	‡
RSP	Tot	< 0,0001	< 0,0001	0,055
	T_0 vs. T_1	*	*	ns
	T_1 vs. T_2	†	‡	ns
	T_0 vs. T_2	‡	‡	*
ARI	Tot	0,18	0,63	0,83
	T_0 vs. T_1	ns	ns	ns
	T_1 vs. T_2	ns	ns	ns
	T_0 vs. T_2	ns	ns	ns

ns: non significativo; * $p = 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$.

TABELLA IVb.Media, E.S., I.C. (95%) dei risultati della BPRS TOT, SAPS e SANS nei 3 gruppi in studio a T_0 , T_1 e T_2 . *Mean, S.E. and C.I. (95%) of BPRS Tot, SAPS and SANS in all groups.*

Terapie	T	Media BPRS	ES BPRS	IC95% BPRS	Media SAPS	ES SAPS	IC95% SAPS	Media SANS	ES SANS	IC95% SANS
OLA	0	33,05	3,1555	26,81 to 39,28	34,35	3,2558	27,92 to 40,77	41,45	4,0402	33,47 to 49,42
	1	31,25	3,1555	25,01 to 37,48	31,7	3,2558	25,27 to 38,12	41,3	4,0402	33,32 to 49,27
	2	26,4	3,1555	20,16 to 32,63	27,65	3,2558	21,22 to 34,07	35,65	4,0402	27,67 to 43,62
RSP	0	31	3,1555	24,76 to 37,23	33,9	3,2558	27,47 to 40,32	39	4,0402	31,02 to 46,97
	1	29,6	3,1555	23,36 to 35,83	30,7	3,2558	24,27 to 37,12	36,7	4,0402	28,72 to 44,67
	2	26,2	3,1555	19,96 to 32,43	27,15	3,2558	20,72 to 33,57	32,7	4,0402	24,72 to 40,67
ARI	0	20,38	3,3262	13,82 to 26,95	20,38	3,4319	13,61 to 27,16	30,88	4,2587	22,48 to 39,29
	1	20,94	3,3262	14,37 to 27,51	21,88	3,4319	15,11 to 28,66	28,83	4,2587	20,42 to 37,24
	2	20,27	3,3262	13,71 to 26,84	20,77	3,4319	14,00 to 27,55	27,88	4,2587	19,48 to 36,29

E.S.: Errore Standard; IC: Intervallo di Confidenza.

($p = 0,055$). I pazienti in trattamento con ARI, sia a 6 che a 12 mesi di follow-up, non hanno riportato riduzioni statisticamente significative nel punteggio totale di nessuna delle tre scale di valutazione utilizzate, con un punteggio finale di: BPRS ($p = 0,80$); SAPS ($p = 0,18$); SANS ($p = 0,63$) (Tab. IVa-b).

Risultati dell'ITAQ e compliance

I risultati dell'ITAQ hanno messo in evidenza un miglioramento statisticamente significativo in tutti i gruppi in studio, con un valore pari a $p = 0,007$ tra il T_0 e T_2 , ed un punteggio finale di poco superiore nei pazienti trattati con RSP e leggermente inferiore nel gruppo trattato con ARI (Tab. Va-b). Tali dati risultano coerenti con il livello di compliance dei gruppi in studio, nei quali si sono verificati solo due *drop-out*, uno per eccessivo incremento ponderale e slatentizzazione di malattia diabetica, l'altro per il peggioramento del quadro clinico, nei pazienti trattati con olanzapina.

Tre *drop-out* per scarsa efficacia nei pazienti in trattamento con aripiprazolo e nessun *drop-out* nei pazienti trattati con risperidone.

TABELLA Va.

Media, ES e IC95% del punteggio ITAQ. SE and CI95% of ITAQ.

Terapie	T	Media	ES	IC95%
OLA	0	13,5	1,6892	10,1648 to 16,8352
	1	14,9	1,6892	11,5648 to 18,2352
	2	17,95	1,6892	14,6148 to 21,2852
RSP	0	12,6	1,6892	9,2648 to 15,9352
	1	13,65	1,6892	10,3148 to 16,9852
	2	18,4	1,6892	15,0648 to 21,7352
ARI	0	14,7222	1,7805	11,2066 to 18,2378
	1	15,3333	1,7805	11,8177 to 18,8489
	2	17,4444	1,7805	13,9288 to 20,9600

ES: Errore Standard; IC: Intervallo di Confidenza.

TABELLA Vb.

P-value ITAQ. P-value of ITAQ.

P value	OLA	RSP	ARI
TOT	< 0,0002	< 0,0001	0,0133
T_0 vs. T_1	ns	ns	ns
T_1 vs. T_2	†	†	*
T_0 vs. T_2	†	†	*

ns: non significativo; * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$.

Risultati del PGWBI

Tutto il campione in studio ha riportato un incremento del punteggio totale al PGWBI, con una significatività statistica pari a $p < 0,001$ tra T_0 e T_2 . L'incremento è stato maggiore per il gruppo in trattamento con risperidone e olanzapina ($p \leq 0,0001$), minore per il gruppo in terapia con aripiprazolo ($p = 0,0158$) (Tab. VIa-b), come documentato dai punteggi delle sei sottoscale prese in considerazione (Tab. VIc), in cui si evidenziava un miglioramento di tutte le dimensioni esplorate nei gruppi in trattamento con OLA e RSP, diversamente dai pazienti trattati con ARI, che presentavano invece un decremento del punteggio totale nelle sottoscale dell'ansia e della vitalità.

Risultati dell'AIMS

Non si sono avuti punteggi elevati all'AIMS in nessuno dei tre gruppi esaminati, pur evidenziandosi un risultato migliore nei pazienti trattati con aripiprazolo (Tab. VII), con un valore medio (5,68) inferiore rispetto ai valori medi ottenuti nel gruppo in trattamento con olanzapina (6,46) e risperidone (6,43).

TABELLA VIa.

P-value del punteggio PGWBI Tot. P-value of PGWBI Tot.

P value	OLA	RSP	ARI
TOT	< 0,0001	< 0,0001	0,0158
T_0 vs. T_1	ns	ns	ns
T_1 vs. T_2	†	†	ns
T_0 vs. T_2	†	†	ns

ns: non significativo; * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$.

TABELLA VIb.

Media, ES e IC95% del punteggio PGWBI Tot. Mean, SE and CI95% of PGWBI Tot.

Terapie	T	Media	ES	IC95%
OLA	0	48,45	4,1638	40,2288 to 56,6712
	1	49,6	4,1638	41,3788 to 57,8212
	2	66,5	4,1638	58,2788 to 74,7212
RSP	0	45,25	4,1638	37,0288 to 53,4712
	1	45,55	4,1638	37,3288 to 53,7712
	2	72,35	4,1638	64,1288 to 80,5712
ARI	0	51,9444	4,389	43,2785 to 60,6104
	1	52,8333	4,389	44,1674 to 61,4993
	2	54,2778	4,389	45,6119 to 62,9437

ES: Errore Standard; IC: Intervallo di Confidenza.

TABELLA VIc.Media, ES e IC95% del punteggio delle sottoscale PGWBI. *Mean, SE and CI95% of the subscale PGWBI.*

PGWBI sottoscale		OLA			RSP			ARI		
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂
Ansia	Media	9,45	8,2	11,1	10,1	10,3	15,1	10,8	10,5	10,5
	ES	1,0855	1,0855	1,0855	1,0855	1,0855	1,0855	1,1442	1,1442	1,1442
	IC95%	7,3-11,6	6,05-10,3	8,9-13,2	7,9-12,2	8,2-12,5	13-17,3	8,6-13	8,2-12,8	8,3-12,8
Depressione	Media	9,3	8,65	11,2	8,7	8,8	13,4	9,9	10,5	10,5
	ES	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	1,0531	1,0531	1,0531
	IC95%	7,3-11,2	6,7-10,6	9,2-13,2	6,8-10,7	6,8-10,7	11,5-15,4	7,9-12	8,5-12,6	8,5-12,6
Autocontrollo	Media	6,9	8,6	11,3	6,5	6,6	12,4	7,2	8	9,4
	ES	0,7771	0,7771	0,7771	0,7771	0,7771	0,7771	0,8191	0,8191	0,8191
	IC95%	5,4-8,4	7,1 -10,1	9,8-12,8	5,0-8,1	5,0-8,1	10,9-13,9	5,6-8,8	6,4-9,6	7,8 -11
Salute	Media	6,05	7,1	10,8	5,3	5,6	9,6	6,4	7,0	7,3
	ES	0,7509	0,7509	0,7509	0,7509	0,7509	0,7509	0,7915	0,7915	0,7915
	IC95%	4,6 -7,5	5,6-8,6	9,3-12,3	3,9-6,8	4,2-7,1	8,4-11,3	4,8-7,9	5,5-8,6	5,8-8,9
Vitalità	Media	8,4	8,2	11,4	7,6	7,7	12,0	8,7	7,6	7,4
	ES	0,881	0,881	0,881	0,881	0,881	0,881	0,9286	0,9286	0,9286
	IC95%	6,6-10,1	6,5-9,9	9,6 -13,1	5,9-9,4	5,9-9,4	10,3-13,8	6,9-10,5	5,8-9,4	5,5 -9,2
Positività e benessere	Media	7,9	8,8	10,7	6,9	7	9,9	8,3	9	8,7
	ES	0,9429	0,9429	0,9429	0,9429	0,9429	0,9429	0,9939	0,9939	0,9939
	IC95%	6 -9,8	6,9-10,6	8,8-12,6	5-8,8	5,1-8,9	8-11,8	6,3-10,2	7-11	6,7-10,7

ES: Errore Standard; IC: Intervallo di Confidenza.

TABELLA VII.Media, ES e IC95% dell'AIMS. *Mean, SE and CI95% of AIMS.*

Terapie	Media (T ₀ -T ₂)	ES	IC95%
OLA	6,46	0,3823	5,71 to 7,22
RSP	6,43	0,3823	5,67 to 7,18
ARI	5,68	0,4029	4,88 to 6,48

ES: Errore Standard; IC: Intervallo di Confidenza.

Risultati dei parametri fisici ed ematochimici

Il peso ha avuto un incremento medio pari al 6,5% (4,7 kg) nei pazienti con olanzapina e del 2,5% nei pazienti trattati con risperidone. Nessuna variazione di peso si è registrata nei pazienti trattati con aripiprazolo (Tab. VIIIa-b). Si è avuto un incremento della prolattina solo nel gruppo in trattamento con risperidone, pari al 45-50% rispetto ai valori basali; i pazienti trattati con olanzapina hanno manifestato un aumento significativo di glicemia e colesterolo totale (Tab. VIIIa-b). Il dosaggio plasmatico dei

trigliceridi non presentava differenze statisticamente significative tra i tre trattamenti, anche se, solo nei pazienti in terapia con aripiprazolo, si evidenziava un lieve decremento rispetto ai valori basali. Non si sono evidenziate modificazioni statisticamente significative in nessuno degli indici ematici nei pazienti in trattamento con aripiprazolo. Gli effetti collaterali riportati dal campione totale, in genere di lieve entità e riscontrati prevalentemente nella fase iniziale del trattamento, riguardavano: sonnolenza al 25% (53% OLA, 27% RSP, 20% ARI); ipotensione posturale al 10% (50% OLA, 33% RSP, 17% ARI), vertigini al 12% (29% OLA, 42% RSP, 29% ARI) e stipsi al 22% (39% OLA, 31% RSP, 30% ARI).

Discussione e conclusioni

Gli obiettivi della ricerca e del trattamento psicofarmacologico dei pazienti schizofrenici hanno privilegiato la possibilità di coniugare l'efficacia clinica del trattamento alla riduzione degli effetti collaterali, al fine di raggiungere un più alto livello di funzionamento sociale ed una migliore qualità di vita. Il nostro studio, nonostante le limitazioni derivate dal numero relativamente esiguo del

TABELLA VIIIa.P-value dei parametri fisici ed ematochimici. *P-value of physical and chemistries blood parameters.*

Terapie	P value	Peso	Glic.	Col. tot	PRL	Trig.	QTc
OLA	TOT	< 0,0001	0,034	0,026	0,047	0,10	0,82
	T ₀ vs. T ₁	‡	ns	ns	*	ns	ns
	T ₁ vs. T ₂	‡	ns	ns	ns	ns	ns
	T ₀ vs. T ₂	‡	*	*	ns	ns	ns
RSP	TOT	0,0009	0,06	0,53	< 0,0001	0,27	0,88
	T ₀ vs. T ₁	*	ns	ns	‡	ns	ns
	T ₁ vs. T ₂	ns	ns	ns	‡	ns	ns
	T ₀ vs. T ₂	‡	ns	ns	‡	ns	ns
ARI	TOT	0,26	0,49	0,89	0,86	0,18	0,99
	T ₀ vs. T ₁	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	T ₁ vs. T ₂	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	T ₀ vs. T ₂	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns: non significativo; * p < 0,05; ‡ p < 0,001.

TABELLA VIIIb.Media ES e IC95% dei parametri fisici ed ematochimici. *Mean, SE and CI95% of physical and chemistries blood parameters.*

Parametri		OLA			RSP			ARI		
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂
Peso	Media	71,8	74,5	76,5	71,3	72,3	72,9	76,3	75,6	76,3
	ES	2,29	2,29	2,29	2,29	2,29	2,29	2,42	2,42	2,42
	IC95%	67,3-76,3	69,9-79	72-81	66,8-75,8	67,8-76,8	68,4-77,4	71,5-81,1	70,8-80,3	71,5-81,1
Glucosio	Media	81,2	85,7	89,6	102,6	100,2	112	110	115	113
	ES	8,70	8,70	8,70	8,70	8,70	8,70	9,17	9,17	9,17
	IC95%	64-98,4	68,5-103	72,4-106,8	85,4-119,8	83-117	94,8-129,2	92,3-128,5	96,8-133	95-131,1
Col. totale	Media	177,2	187,6	200,6	183,4	182,8	191,4	187,3	185,8	185,1
	ES	9,86	9,86	9,86	9,86	9,86	9,86	10,4	10,4	10,4
	IC95%	157,7-196,7	168,1-207	181-220	164-203	163-202	172-210	167-208	165-206	164-205
Prolattina	Media	10,7	11,4	10,9	13,4	16,2	20	8,7	9,1	8,7
	ES	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,59	1,59	1,59
	IC95%	7,7-13,7	8,4-14,4	7,9-13,9	10,4-16,4	13,2-19,2	17-23	5,5-11,8	5,9-12,2	5,5-11,8
Trigliceridi	Media	126	110	133	135	142	149	161	135	138
	ES	16,01	16,01	16,01	16,01	16,01	16,01	16,8	16,8	16,8
	IC95%	94,6-158	78,3-141	101-164	103-166	110-173	117-181	128-194	101-168	104-171
QTc	Media	389,9	388,9	389,5	396,1	396,2	396,8	394,4	394,4	394,4
	ES	4,13	4,13	4,13	4,13	4,13	4,13	4,35	4,35	4,35
	IC95%	381-398	380,7-397	381-397	388-404	388	404	386-403	386	403

ES: Errore Standard; IC: Intervallo di Confidenza.

campione e dalla non randomizzazione delle terapie, ha verificato tali premesse.

In particolare per ciò che riguarda i risultati relativi all'efficacia clinica, la nostra ricerca ha messo in evidenza una buona risposta in tutto il campione studiato, con una risposta terapeutica superiore per OLA e RSP rispetto ad ARI. L'analisi dei dati relativi alla tollerabilità ha messo in evidenza sia un aumento di peso medio di 3,4 kg nei pazienti trattati con OLA (vs. 0,3 kg per i pazienti trattati con aripiprazolo, $p < ,001$) con un incremento $\geq 7\%$ del peso corporeo (40,3% vs. 16,4%, $p < ,001$), che un aumento della prolattina pari al 45-50% rispetto ai valori basali nei pazienti in trattamento con RSP, dati questi che trovano ampia conferma nella recente letteratura³². Nonostante ciò l'assenza di EPS a breve e lungo termine, la buona tollerabilità cardiovascolare, l'aumento del livello di *insight* e l'efficacia terapeutica, hanno contribuito ad un'adesione al trattamento pari al 92% dei pazienti in studio. Pur considerando le limitazioni del nostro studio, i risultati confermano da un lato il beneficio clinico derivante dai trattamenti con antipsicotici atipici dall'altro sottolineano l'importanza di valorizzare gli effetti soggettivi del trattamento, in quanto in grado d'influenzare il *well-being* e di conseguenza la qualità della vita. È noto come la maggior parte dei pazienti presenti una ridotta compliance ed interrompa il trattamento con antipsicotici entro alcuni mesi dalla prescrizione, sia per una scarsa consapevolezza di malattia e di necessità della cura, che per la presenza di effetti negativi secondari, relativi a sintomi motori, affettivi e cognitivi³³. Un'approfondita valutazione oltre che dell'espressività clinica anche di evidenze di tipo internistico (obesità, iperprolattinemia, diabete, ecc.) potrebbe meglio orientare la scelta di un antipsicotico. In quest'ottica le relative differenze tra le molecole disponibili, in termini di efficacia clinica e tollerabilità^{34 35}, vanno necessariamente correlate alla percezione soggettiva del paziente, dei cambiamenti sintomatologici derivati dal trattamento ed alle obiettive ricadute di quest'ultimo sul funzionamento globale dello stesso, così come suggerito da Naber³⁶, che sottolinea la necessità di acquisire e considerare il giudizio del paziente, al fine di incrementare l'alleanza terapeutica, la compliance ai trattamenti e dunque la possibilità di raggiungimento di remissione.

Bibliografia

- Mencacci C, Cerveri G, Anniverno R, et al. *Adesione al trattamento con antipsicotici atipici: il paziente da oggetto a soggetto di cura*. Facts News & Views 2003;4:11-6.
- Blackwell B. *From compliance to alliance. A quarter century of research*. Neth J Med 1996;48:140-9.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Greb JA. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry*. 7th edn. Baltimore: Williams and Wilkins 1995.
- Rocca P, Pulvirenti L, Giugiaro M, et al. *Compliance in the treatment of schizophrenia*. Rivista di Psichiatria 2006;41:5.
- American Psychiatric Association *DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - Text Revision*. Masson 2002.
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, et al. *Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature*. Arch Gen Psychiatry 1995;52:173-88.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. *The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development*. Schizophr Bull 2003;29:15-31.
- Krafft-Ebing R. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Stuttgart: Enke 1879.
- De Hert MAF, Simon V, Vidovic D, et al. *Evaluation of the association between insight and symptoms in a large sample of patients with schizophrenia*. Eur Psychiatry 2009;24:507-12.
- Lincoln TM, Lullmann E, Rief W. *Correlates and Long-Term Consequences of Poor Insight in Patients With Schizophrenia. A Systematic Review*. Schizophr Bull 2007;33:1324-42.
- Diener E. *Subjective well-being*. Psychol Bull 1984;95:542-75.
- Rosemberg M. *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press 1965.
- Scheier MF, Carver CS. *On the power of positive thinking: the benefits of being optimistic*. Current Direction in Psychological Sciences 1993;2:26-30.
- Lawton MP. *The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale: a revision*. J Gerontol 1975;30:85-9.
- Levenson H. *Activism and powerful others: distinctions within the concept of internal-external control*. J Pers Assess 1974;38:377-83.
- Antonovsky A. *The structure and properties of the sense of coherence scale*. Soc Sci Med 1993;36:725-33.
- Ruini C, Ottolini F, Rafanelli C, et al. *Il concetto di guarigione nei disturbi affettivi*. Bollettino di Psicologia Applicata 2000;230:27-36.
- Fava GA. *The concept of recovery in affective disorders*. Psychother Psychosom 1996;65:2-13.
- Chino B, Nemoto T, Fujii C, et al. *Subjective assessments of the quality of life, well-being and self-efficacy in patients with schizophrenia*. Psychiatry Clin Neurosci 2009;63:521-8.
- Lambert M, Schimmelmann B, Schacht A, et al. *Long-term patterns of subjective wellbeing in schizophrenia: cluster, predictors of cluster affiliation, and their relation to recovery criteria in 2842 patients followed over 3 years*. Schizophr Res 2009;107:165-72.
- Meijer CJ, Koeter MW, Sprangers MA, et al. *Predictors of general quality of life and the mediating role of health re-*

- lated quality of life in patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:361-8.
- ²³ Chee K Y. *Outcome study of first-episode schizophrenia in a developing country: quality of life and antipsychotics*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:143-50.
- ²⁴ Hansson L, Bjorkman T. *Are factors associated with subjective quality of life in people with severe mental illness consistent over time? A 6-year follow-up study*. *Qual Life Res* 2007;16:9-16.
- ²⁵ Libiger J, Masopust J, Köhler R. *Patients on monotherapy differ in subjective well-being from those on combined antipsychotic medication*. *Schizophr Res* 2008;102(Suppl 2):1-279.
- ²⁶ Andreasen NC. *Negative symptoms of schizophrenia: Definition and reliability*. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:784-8.
- ²⁷ Andreasen NC, Olsen S. *Negative v. positive schizophrenia: Definition and validation*. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
- ²⁸ Overall JE, Gorham DR. *The Brief Psychiatric Rating Scale*. *Psychol Rep* 1962;10:799.
- ²⁹ Abnormal Involuntary Movement Scale - AIMS Psychopharmacology Research Branch (PRB) del NIMH-USA (Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised. DHEW Publication N. (ADM) 76-338, 1976).
- ³⁰ McEvoy JP, Freter S, Everett G, et al. *Insight and the clinical outcome of schizophrenic patients*. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:48-51.
- ³¹ Grossi E, Groth N, Niero M, et al. *PGWBI-Questionario Psychological General Well-Being Index*. Versione Italiana. Milano: Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" 2002.
- ³² Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, et al. *Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study*. *Schizophr Res* 2009;107:218-22.
- ³³ Naber D. *A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables*. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl 3):133-8.
- ³⁴ Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. *A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-16.
- ³⁵ Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. *Second-generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. *Lancet* 2009;373:31-41.
- ³⁶ Naber D. *Subjective effects of antipsychotic drugs and their relevance for compliance and remission*. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2008;17:174-6.