

Efficacia e tollerabilità della terapia a lungo termine con aripiprazolo nel trattamento di un paziente con disturbo bipolare tipo I

Efficacy and tolerability of long-term aripiprazole treatment in a patient with bipolar I disorder

D. De Berardis^{**},
N. Serroni^{*}, D. Campanella^{*},
F.S. Moschetta^{*}, F.M. Ferro^{**}

^{*} Dipartimento di Salute Mentale,
Servizio Psichiatrico di Diagnosi
e Cura, Ospedale Civile
"G. Mazzini" Teramo;

^{**} Dipartimento di Oncologia e
Neuroscienze, Istituto di Psichiatria,
Università "G. d'Annunzio"
di Chieti

Key words

Aripiprazole • Bipolar disorder • Suicide • Long-term treatment

Summary

Aripiprazole is an atypical antipsychotic with partial dopamine D₂ and 5-HT_{1A} agonist activity and potent antagonist activity at the 5-HT_{2A} receptor. It also displays low affinity for H₁-histaminergic, muscarinic, and cholinergic receptors. This pharmacologic profile has been associated with a lower potential for extrapyramidal side effects, weight gain, and sedation.

For aripiprazole, therapeutic efficacy in bipolar disorder has been reported. However it is unclear whether aripiprazole may be helpful in the treatment of patients who have not responded to other atypical antipsychotics and with severe suicidal ideation. In the present report, we describe a case of a patient with BD successfully treated with aripiprazole, after multiple unsatisfactory pharmacological treatments.

Introduzione

L'aripiprazolo, il più recente degli antipsicotici atipici, è un farmaco con un meccanismo di azione peculiare. Infatti, l'aripiprazolo ha una potente attività agonista parziale a livello dei recettori dopaminergici D₂ e D₃. In aggiunta, è anche un parziale agonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{1A} ed è antagonista dei recettori 5-HT₂, effetti che possono contribuire alla potenziale azione antidepressiva e antisuicidaria¹. La sua efficacia nel trattamento del disturbo bipolare (DB) è stata verificata in diversi studi sia in monoterapia che in aggiunta al litio e all'acido valproico^{2,3}. In questo case report noi presentiamo il caso di un soggetto affetto da DB trattato efficacemente e a lungo termine con aripiprazolo in monoterapia, dopo che precedenti trattamenti farmacologici avevano fallito.

Case report

C.G. è un ragazzo di 28 anni, celibe, diplomato ragioniere, di professione operaio, che giunge alla nostra attenzione nel mese di maggio 2007 in seguito a un tentativo di suicidio mediante ingestione di farmaci. Secondogenito di una famiglia con anamnesi positiva per verosimili disturbi dell'umore (genitori divorziati, madre deceduta successivamente per suicidio mediante arma da fuoco e padre in cura da specialista privato con venlafaxina e lamotrigina per "depressione", un fratello maschio in apparente buona salute, ma con temperamento ipertimico).

Corrispondenza

dott. D. De Berardis, Dipartimento di Salute Mentale, Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, Ospedale Civile "G. Mazzini", Il Lotto, piazza Italia 1, 64100 Teramo, Italia • Tel. +39 0861 429708 • Fax +39 0861 429706 • E-mail: dodebera@aliceposta.it

L'anamnesi fa risalire i primi disturbi intorno al 2002, anno durante il quale egli, in conseguenza di una riferita delusione amorosa, manifestò una sintomatologia caratterizzata da idee ossessive a carattere di contaminazione con compulsioni di lavaggio, idee dubitative con compulsioni di controllo, ossessioni religiose con rituali a tipo ripetizione ordinata di preghiere. Rivoltosi a uno specialista privato, a quel tempo fu trattato ambulatorialmente con clomipramina 150 mg/die e lorazepam 3 mg/die che esitò dapprima in un miglioramento della sintomatologia ossessivo-compulsiva, e successivamente, dopo un paio di settimane caratterizzate da una perdita progressiva di sonno, in un episodio di franco eccitamento maniacale grave con fuga delle idee e sintomi psicotici (deliri mistici e persecutori). Il paziente fu ricoverato in una clinica privata e trattato con clorpromazina 200 mg/die e litio carbonato 1200 mg/die, ottenendo una apparentemente completa remissione sintomatologica. Dopo la dimissione al paziente fu sospesa in modo graduale la clorpromazina per l'insorgenza di marcata sedazione e, successivamente, fu diminuito anche il litio a 900 mg/die a fronte di una litiemia media di 0,80 mEq/L. Dopo un riferito breve periodo (tre mesi) di apparente eutimia nei quali il paziente sperimentò modesti sintomi ossessivi a tipo idee di contaminazione e religiose senza però riferiti comportamenti compulsivi, cominciò a manifestare tremore intenso (riferito come invalidante) associato a marcata poliuria con polidipsia che fece optare per la sospensione del litio e la sua sostituzione con acido valproico 1500 mg. Subito dopo tale cambio di terapia, G.C. riferisce un periodo in cui "le cose andavano male" con presenza di umore dapprima disforico poi francamente depresso con ideazione suicidaria e uso di moderate quantità di alcool e cannabis a scopo verosimilmente autoterapico. Si convinse allora a ricoverarsi nuovamente in clinica privata, e all'acido valproico diminuito a 750 mg/die furono aggiunti lamotrigina 150 mg/die e citalopram 20 mg/die con riferito beneficio. Il sig. C.G. è stato quindi seguito ambulatorialmente godendo di buon compenso psichico fino all'inizio dell'anno 2004 quando, in accordo con lo psichiatra che lo seguiva, sospese parzialmente la terapia (citalopram e acido valproico, aumentando la lamotrigina a 300 mg/die), in quanto "mi sentivo bene, i miei pensieri erano lucidi, non avevo bisogno di tutti quei farmaci per vivere". Riferiva

comunque che in quei periodi aveva incrementato in modo marcato l'uso di alcool e fumava quotidianamente cannabis.

Nel mese di agosto 2004 il paziente presentò una ricaduta con sintomi misti tentando di aggredire il fratello con un coltello e cercando infine di autolesionarsi. Ricoverato in un SPDC del territorio, questa volta in Trattamento Sanitario Obbligatorio, gli fu somministrato risperidone a dosaggio di 3 mg/die immediatamente sospeso per insorgenza di EPS e iperprolattinemia (25,3 ng/mL, range 2,1-17,7 ng/mL) e, dunque, si optò per trattamento con olanzapina 15 mg/die reintroducendo l'acido valproico al dosaggio di 1000 mg/die. Dimesso con la terapia sopradetta più l'aggiunta di lorazepam 3 mg/die, il paziente mostrò grave aumento di peso nei mesi successivi (circa 20 kg), sospendendo successivamente di sua iniziativa sia l'olanzapina che l'acido valproico e ripresentando comparsa di sintomi depressivi gravi con abuso di alcool. Tentò nuovamente il suicidio mediante defenestrazione, ma fu bloccato in extremis dal fratello e dalla nonna e ricoverato nuovamente in SPDC nel mese di Febbraio 2005. All'ingresso presentava sintomi compatibili con un episodio misto con umore disforico, logorrea e presenza di deliri mistici e persecutori. Fu dunque trattato con clorpromazina in flebo e quetiapina 900 mg/die, reintroducendo l'acido valproico sempre al dosaggio di 1000 mg/die. Dimesso in apparente compenso psichico, dopo alcuni mesi il paziente tentò nuovamente il suicidio mediante ingestione di farmaci (quetiapina 4000 mg circa). Fu accompagnato dal fratello al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Teramo e ricoverato presso il nostro SPDC.

All'ingresso l'umore era fortemente sottoslivellato con presenza di deliri olotimici di colpa e rovina, irrequietezza motoria e insonnia persistente. Alla luce dell'anamnesi, si è deciso di aggiungere alla terapia con acido valproico 1000 mg/die, l'aripiprazolo al dosaggio dapprima di 10 mg/die incrementato successivamente nel giro di due settimane a 30 mg/die. Si notò un miglioramento sintomatologico sin dalla prima settimana di trattamento con scomparsa dei sintomi misti, dei disturbi del pensiero, remissione completa dell'ideazione suicidaria e normalizzazione del ritmo sonno-veglia. Dopo tre settimane il paziente fu dimesso e seguito successivamente con controlli ambulatoriali settimanali. L'acido valproico è stato successivamente sospeso in modo graduale in quanto il paziente

era eutimico, mantenendo l'aripiprazolo a 30 mg/die. Da allora (giugno 2007) il paziente non ha più presentato alcuna fase né maniacale né depressiva né mista, continuando ad assumere la stessa terapia e sottoponendosi a controlli quindicinali, non tentando più di suicidarsi, anzi diventando critico sui predetti tentativi autolesivi. L'aripiprazolo è stato abbassato a 15 mg/die nel mese di dicembre 2007 e da allora il paziente lo assume in modo costante ricorrendo a modeste quantità di alprazolam (0,50 mg/die) per il controllo della sintomatologia ansiosa.

Nell'ultima visita eseguita nel mese di dicembre 2008 il paziente era eutimico con completa assenza di ideazione suicidaria e ritmo sonno-veglia nella norma. Lavora come operaio specializzato addetto alla manovra di mezzi meccanici e riferisce che "è la prima volta che ho un periodo di tranquillità così lungo nella mia vita, in cui posso fare le cose come se fossi una persona normale". Il paziente non presenta alcun effetto collaterale ascrivibile all'aripiprazolo e il suo peso corporeo è nella norma per età e altezza. I controlli della prolattina sono nei limiti e l'ECG è nella norma.

Discussione

Il presente case report dimostra l'efficacia della terapia a lungo termine con aripiprazolo in un paziente con DB tipo I ad alto rischio suicidario e nel quale altri antipsicotici atipici (anche in associazione con stabilizzanti dell'umore) avevano fallito. La nostra osservazione, pur puntiforme, sembra essere in accordo con quanto rilevato da Keck et al. circa l'utilità a lungo termine dell'aripiprazolo nella prevenzione delle ricadute maniacali e miste⁴.

Per quanto riguarda il caso descritto, tra gli antipsicotici atipici in commercio la scelta dell'aripiprazolo fu fatta in considerazione:

1. della bassa tendenza a generare effetti collaterali metabolici e incremento ponderale, fattori importanti in un paziente giovane che aveva già sperimentato tali effetti con altri antipsicotici;
2. della bassa tendenza a causare EPS e aumento

della prolattina visto che erano riferiti comparsi in anamnesi con il risperidone;

3. dall'evidenza di efficacia nel trattamento del DB;
4. dell'elevata azione tranquillizzante e antimaniacale con relativo basso rischio di sedazione. Tale scelta si è rivelata efficace specie se osserviamo il decorso clinico a distanza di più di un anno: nessuna ricaduta né depressiva né maniacale, nessun effetto collaterale grave ascrivibile direttamente all'aripiprazolo, ottima compliance al trattamento e notevole incremento nella qualità di vita.

Due punti sono inoltre da rimarcare e cioè l'efficacia sui sintomi misti e sull'ideazione suicidaria.

Riguardo i sintomi misti, nel nostro caso l'effetto dell'aripiprazolo è stato molto marcato sull'umore disforico, sull'irritabilità e sull'impulsività. Per quanto concerne il rischio suicidario, il paziente non ha più manifestato intenzionalità autolesiva e ciò è in accordo con uno studio che ha messo in evidenza un'azione specifica dell'aripiprazolo sull'ideazione suicidaria stessa⁵.

Bibliografia

- 1 Stahl SM. *Do dopamine partial agonists have partial efficacy as antipsychotics?* CNS Spectr 2008;13:279-82.
- 2 Fagiolini A. *Practical guidance for prescribing with aripiprazole in bipolar disorder.* Curr Med Res Opin 2008;24:2691-702
- 3 Vieta E, T'joen C, McQuade RD, Carson WH Jr, Marcus RN, Sanchez R, et al. *Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study.* Am J Psychiatry 2008;165:1316-25
- 4 Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al; Aripiprazole Study Group. *Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study vs. placebo.* J Clin Psychiatry 2007;68:1480-91.
- 5 Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver JL, Alarcon AM. *Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression.* Ann Clin Psychiatry 2006;18:169-72.