FARMACOLOGIA CLINICA
CLINICAL PHARMACOLOGY

Ziprasidone: profilo di un nuovo antipsicotico atipico attraverso la letteratura internazionale

Introduzione e commento a cura di Roberto Brugnoli

Introduzione

In un editoriale pubblicato qualche anno sul *Journal of Clinical Psychiatry*, Alan Breier, ha riferito testualmente, ma forse un po' enfaticamente, che gli antipsicotici atipici rappresentano probabilmente la più importante scoperta fatta negli ultimi 40 anni nel campo della schizofrenia.
A suo avviso grazie al favorevole indice terapeutico (efficacia *vs.* effetti secondari) rispetto ai neurolettici tradizionali questa nuova classe di farmaci ha trovato indicazioni sempre crescenti in tutti i sottotipi di schizofrenia (primo episodio, riacutizzazioni, quadri stabili ma cronici, resistente) e nei disturbi dell'umore (fase acuta e mantenimento).
La realtà commerciale statunitense sembra confermare questa visione ottimistica in quanto circa il 90% delle prescrizioni di antipsicotici è costituito da farmaci di seconda generazione o atipici.
Meno positiva è la tendenza prescrittiva italiana visto che almeno il 30% del mercato degli antipsicotici è ancora saldamente in mano ai farmaci di vecchia generazione o neurolettici.
Gli ultimi 15 anni sono stati scanditi dalla commercializzazione di numerosi atipici in rapida successione. Dopo la clozapina che è stata reintrodotta sul mercato dopo un lungo periodo di "quarantena" per le motivazioni ben note, risperidone, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo e a breve ziprasidone sono andati ad ampliare il ventaglio di opzioni terapeutiche utilizzabili per il trattamento della schizofrenia e, in molti casi, del disturbo bipolare.
Quasi tutti i lavori pubblicati hanno evidenziato per gli atipici una netta superiorità rispetto al placebo, un migliore profilo di effetti secondari e collaterali in generale, un basso/nullo rischio di induzione di EPS in particolare, un miglioramento dell'aderenza al trattamento.
Attraverso la lettura di questi dati sembra possibile evidenziare alcune realtà:

1) in tutti i trial clinici gli atipici si sono mostrati più efficaci del placebo;
2) negli studi "head to head" pubblicati non è mai stata messa in evidenza la netta superiorità in termini di efficacia di un atipico verso un altro o verso un farmaco di confronto di vecchia generazione solitamente rappresentato dall'aloperidolo. Quasi sempre, infatti, i risultati propendono per una efficacia clinica sovrapponibile fra i farmaci studiati;
3) nelle numerose metanalisi pubblicate non sono mai state messe in evidenza sostanziali differenze fra gli atipici in termini di efficacia;
4) negli studi realizzati per evidenziare la "curva di sopravvivenza" dei trattamenti antipsicotici con atipici, quasi tutti i lavori pubblicati hanno evidenziato dati sovrapponibili intorno al 60-70% dei pazienti trattati ad un anno.

Alla luce di questi dati risulterebbe in maniera *incontrovertibile* che in effetti tutti gli atipici sono efficaci nello stesso modo nel trattamento della schizofrenia (leggermente differente il discorso relativo al disturbo bipolare) e che sono tutti ben accettati dai pazienti in quanto privi di effetti collaterali di tipo extrapiramidale.
La realtà clinica sembra fortunatamente disconfermare questa visione "appiattita" della terapia con gli atipici.
Il loro differente profilo recettoriale conferisce ad ognuno delle peculiarità specifiche che sono responsabili dell'efficacia clinica e dell'induzione di effetti secondari e collaterali.
Utilizzare gli atipici soltanto in virtù dei dati "ufficiali" della letteratura e non in un'ottica clinica fatta di conoscenza accurata del profilo recetttoriale, di individuazione di target terapeutici dimensionali, di utilizzazione strategica degli effetti secondari, può portare ad una modalità prescrittiva arida spesso responsabile del fenomeno della stagnazione terapeutica.
Il futuro della terapia con atipici dovrebbe essere costruito sulla ricerca delle reali differenze fra molecole, sull'individuazione (ove possibile) di sottocluster sintomatologici, sui quali alcuni atipici possano funzionare meglio di altri, sull'individuazione di effetti secondari specifici e non solo di classe.
Finché la ricerca sarà spinta a dimostrare che "come minimo" un nuovo prodotto funziona tanto bene quanto gli altri in commercio e che è responsabile di minori EPS rispetto all'aloperidolo, corriamo il rischio di avere a disposizione dei "cloni" terapeutici che in realtà non portano grosse novità in un campo che ne ha in realtà molto bisogno.

Ziprasidone: un nuovo farmaco antipsicotico con un innovativo profilo di affinità recettoriale

Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile

A.W. SCHMIDT, L.A. LEBEL, H.R. HOWARD JR., S.H. ZORN

CNS Discovery, Groton Laboratories, Pfizer Global Research and Development, Groton, USA

Summary

Ziprasidone is a novel antipsychotic agent with a unique combination of pharmacological activities at human receptors. Ziprasidone has high affinity for human 5-HT receptors and for human dopamine D_2 receptors. Ziprasidone is a 5-HT_{1A} receptor agonist and an antagonist at 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-$HT_{1B/1D}$ receptors. Additionally, ziprasidone inhibits neuronal uptake of 5-HT and norepinephrine comparable to the antidepressant imipramine. This unique pharmacological profile of ziprasidone may be related to its clinical effectiveness as a treatment for the positive, negative and affective symptoms of schizophrenia with a low propensity for extrapyramidal side effects, cognitive deficits and weight gain.

Riassunto

Ziprasidone è un nuovo farmaco antipsicotico con una combinazione unica di azioni farmacologiche a livello dei recettori umani. Ziprasidone ha un'elevata affinità per i recettori umani di 5-HT e per i recettori umani dopaminergici D_2. Ziprasidone è un agonista del recettore 5-HT_{1A} ed un antagonista dei recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-$HT_{1B/1D}$. Inoltre, ziprasidone inibisce l'*uptake* neuronale di serotonina e di noradrenalina allo stesso modo dell'antidepressivo imipramina. Questo profilo farmacologico particolare di ziprasidone può essere correlato alla sua efficacia clinica nel trattamento dei sintomi positivi, negativi ed affettivi della schizofrenia e con una scarsa probabilità di effetti collaterali extrapiramidali, *deficit* cognitivi ed incremento ponderale.

1. Introduzione

Ziprasidone è un nuovo farmaco antipsicotico, chimicamente diverso da altre sostanze antipsicotiche, dotato di una combinazione unica di azioni farmacologiche. Ziprasidone ha un'elevata affinità per i recettori della 5-HT, compresi il 5-HT_{2A}, il 5-HT_{2C}, il 5-HT_{1A} ed il 5-$HT_{1B/1D}$, come anche per i recettori dopaminergici D_2. Studi farmacologici *in vitro* ed *in vivo* (Seeger et al., 1995) indicano che ziprasidone può essere efficace nel ridurre i sintomi positivi e negativi della schizofrenia ed anche nel trattamento dei sintomi di ansia e depressione, spesso associati alla schizofrenia.

Inoltre, il tipo di legame recettoriale lascia presumere una scarsa probabilità di effetti collaterali extrapiramidali (Altar et al., 1986). A differenza di altri nuovi farmaci antipsicotici, la maggior parte dei quali possono causare un notevole incremento ponderale, ziprasidone si distingue per il fatto di non modificare il peso corporeo (Allison et al., 1999), un vantaggio clinico che potrebbe derivare dalle sue particolari caratteristiche farmacologiche (Casey and Zorn, 2001). Studi sull'efficacia e sulla tollerabilità di ziprasidone in pazienti affetti da schizofrenia hanno dato risultati promettenti (Tandon et al., 1997; Daniel et al., 1999).

Il presente studio contribuisce ad una maggiore definizione delle caratteristiche farmacologiche del legame di ziprasidone a recettori di tessuti non umani (Seeger et al., 1995) fino a quello, più rilevante, con recettori umani. Le affinità di legame sono confrontate con quelle di risperidone, olanzapina, quetiapina, clozapina e aloperidolo.

2. Materiali e metodi

2.1. Farmaci

Ziprasidone, olanzapina e quetiapina sono stati sintetizzati dalla *Pfizer Global Research and Development*, Groton Laboratories (Groton, CT). Altri farmaci e reagenti sono stati acquistati dalla *Sigma* (St. Louis, MO); i radioligandi sono stati acquistati dalla *New England Nuclear* (Boston, MA) o *Amersham* (Arlington Heights, IL).

2.2. Studi sul legame recettoriale e sull'*uptake*

Gli studi sul legame di radioligandi e sull'*uptake* di neurotrasmettitori sono stati realizzati, come descritto altrove (Seeger et al., 1995), con alcune modifiche indicate in seguito. Corteccia cerebrale, nucleo caudato e plesso corioideo umani sono stati ottenuti dal *National Disease Research Interchange* (Philadelphia, PA) o dal *Rhode Island Hospital* (Providence, RI). Linee cellulari che esprimevano i recettori umani 5-HT_6 e 5-HT_7 sono state fornite dal dott. David Sibley (NIH); quelle che esprimevano il recettore muscarinico umano M_1 sono state ottenute dal dott. Thomas Bonner (NIH). Le modifiche delle procedure descritte da Seeger et al. (1995) riguardavano

Reprinted from European Journal of Pharmacology, "Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile", Anne W. Schmidt et al. European Journal of Pharmacology 2001;425:197-201 – with permission from Elsevier. © 2001 Published by Elsevier Sciences B.V.

l'uso di [^{3}H]MK-912 ((2*S*,12*bS*,)1',3'dimetilspiro (1,2,4,5',6,6',7,12*b*-octaidro-2*H*-benzo(*b*)furo(2,3-a)chinazolina)2,4'-pirimidina-2'-one) (0,4 nM), [^{3}H]*N*-metilscopolamina (0,1 nM), [^{3}H]acido lisergico (1,0 nM) e [^{3}H]5-carbossiamidotriptamina (0,3 nM) per marcare il recettore α_2-adrenergico, il recettore muscarinico M_1, i recettori 5-HT_6 e 5-HT_7, rispettivamente. Le incubazioni hanno consentito un legame completo (dati non riportati), dopo la quale i campioni in esame sono stati selezionati mediante filtri GF/B previamente imbibiti con polietilenimmina allo 0,5%. Il legame non specifico è stato determinato utilizzando una concentrazione di saturazione di un inibitore noto per ciascuno di questi recettori (Seeger et al., 1995). La radioattività è stata quantificata mediante una conta a scintillazione liquida. La CI_{50} molare ed i valori molari apparenti di K_i sono stati calcolati secondo la modalità descritta da Seeger et al. (1995) per gli studi sul legame recettoriale e sull'*uptake*. Le medie geometriche sono state calcolate come la media dei valori molari di pK_i ± S.E.M.

2.3. Studi sull'adenilato ciclasi

L'attività di adenilato ciclasi è stata misurata in membrane derivate da cellule che esprimevano il recettore umano 5-HT_{1A} (da dott. Marc Caron, Duke University, Durham, NC) come descritto in precedenza (Seeger et al., 1995).

Tab. I. Affinità degli agenti antipsicotici per recettori umani e vettori murini. *Affinities of antipsychotic agents for human receptors and rat transporters.*

Recettore	Ziprasidone	Risperidone	Olanzapina	Quietapina	Clozapina	Aloperidolo
Dopaminergico D_1	6,88 ± 0,25 (3) 130 nM	6,24 ± 0,03 (3) 580 nM	7,28 ± 0,05 (3) 52 nM	5,89 ± 0,05 (3) 1300 nM	6,54 ± 0,11 (3) 290 nM	6,93 ± 0,08 (3) 120 nM
Dopaminergico D_2	8,50 ± 0,12 (4) 3,1 nM	8,67 ± 0,17 (4) 2,2 nM	7,69 ± 0,11 (4) 20 nM	6,75 ± 0,06 (3) 180 nM	6,87 ± 0,10 (3) 130 nM	8,87 ± 0,09 (3) 1,4 nM
Dopaminergico D_3	8,14 ± 0,03 (3) 7,2 nM	8,02 ± 0,18 (3) 9,6 nM	7,35 ± 0,12 (6) 45 nM	6,50 ± 0,05 (3) 320 nM	6,62 ± 0,05 (10) 240 nM	8,61 ± 0,05 (3) 2,5 nM
Dopaminergico D_4	7,49 ± 0,11 (3) 32 nM	8,07 ± 0,12 (3) 8,5 nM	7,22 ± 0,21 (3) 60 nM	5,65 ± 0,02 (6) 2200 nM	7,27 ± 0,06 (36) 54 nM	8,48 ± 0,07 (3) 3,3 nM
5-HT_{1A}	8,60 ± 0,08 (3) 2,5 nM	6,68 ± 0,09 (3) 210 nM	5,69 ± 0,09 (3) 2100 nM	6,64 ± 0,24 (3) 230 nM	6,85 ± 0,09 (3) 140 nM	5,44 ± 0,03 (3) 3600 nM
5-$HT^a_{1B/1D}$	8,69 ± 0,04 (6) 2,0 nM	6,76 ± 0,05 (5) 170 nM	6,28 ± 0,01 (3) 530 nM	< 5,29(3) > 5100 nM	5,77 ± 0,19 (3) 1700 nM	< 5,30 (3) > 5000 nM
5-HT_{2A}	9,41 ± 0,05 (4) 0,39 nM	9,54 ± 0,06 (4) 0,29 nM	8,49 ± 0,16 (5) 3,3 nM	6,66 ± 0,05 (3) 220 nM	8,05 ± 0,03 (3) 8,9 nM	6,91 ± 0,02 (3) 120 nM
5-HT_{2C}	9,14 ± 0,08 (8) 0,72 nM	7,98 ± 0,08 (4) 10 nM	7,99 ± 0,03 (4) 10 nM	5,85 ± 0,02 (3) 1400 nM	7,76 ± 0,03 (5) 17 nM	5,33 ± 0,04 (3) 4700 nM
5-HT_6	7,12 ± 0,09 (3) 76 nM	5,70 ± 0,01 (3) 2000 nM	7,99 ± 0,07 (3) 10 nM	5,39 ± 0,11 (3) 4100 nM	7,98 ± 0,05 (3) 11 nM	5,22 ± 0,04 (3) 6000 nM
5-HT_7	8,03 ± 0,13 (3) 9,3 nM	8,52 ± 0,04 (3) 3,0 nM	6,61 ± 0,23 (3) 250 nM	5,75 ± 0,07 (3) 1800 nM	7,18 ± 0,05 (3) 66 nM	5,95 ± 0,13 (3) 1100 nM
α_1-adrenergico	7,88 ± 0,12 (3) 13 nM	8,86 ± 0,06 (3) 1,4 nM	7,26 ± 0,05 (3) 54 nM	7,83 ± 0,01 (3) 15 nM	8,40 ± 0,07 (3) 4,0 nM	8,33 ± 0,07 (3) 4,7 nM
α_2-adrenergico	6,52 ± 0,01 (5) 310 nM	8,30 ± 0,01 (3) 5,1 nM	6,76 ± 0,05 (3) 170 nM	6,00 ± 0,03 (3) 1000 nM	7,48 ± 0,02 (3) 33 nM	5,92 ± 0,03 (3) 1200 nM
Istaminico H_1	7,33 ± 0,07 (3) 47 nM	7,73 ± 0,09 (3) 19 nM	8,56 ± 0,04 (3) 2,8 nM	8,06 ± 0,11 (3) 8,7 nM	8,74 ± 0,11 (3) 1,8 nM	6,36 ± 0,09 (3) 440 nM
Muscarinico M_1	5,29 ± 0,10 (3) 5100 nM	5,55 ± 0,14 (4) 2800 nM	8,33 ± 0,16 (3) 4,7 nM	6,99 ± 0,12 (4) 100 nM	8,74 ± 0,04 (3) 1,8 nM	5,80 ± 0,09 (4) 1600 nM
Uptake di 5-HT^b	7,27 ± 0,04 (7) 53 nM	5,87 ± 0,06 (6) 1400 nM	<4,83 (3) > 15.000 nM	<4,70 (3) > 18.000 nM	5,41 ± 0,04 (3) 3900 nM	5,75 ± 0,03 (4) 3800 nM
Uptake di noradrenalina^b	7,31 ±0,02 (6) 48 nM	4,56 ± 0,06 (3) 28.000 nM	5,71 ± 0,05 (3) 2000 nM	6,17 ± 0,05 (3) 680 nM	6,41 ± 0,09 (3) 390 nM	5,26 ± 0,06 (5) 5500 nM

I dati sono presentati come valori molari pK_i ± S.E.M. (*n*). ^{a} = Bovino; ^{b} = Sinaptosomi di cervello di ratto.

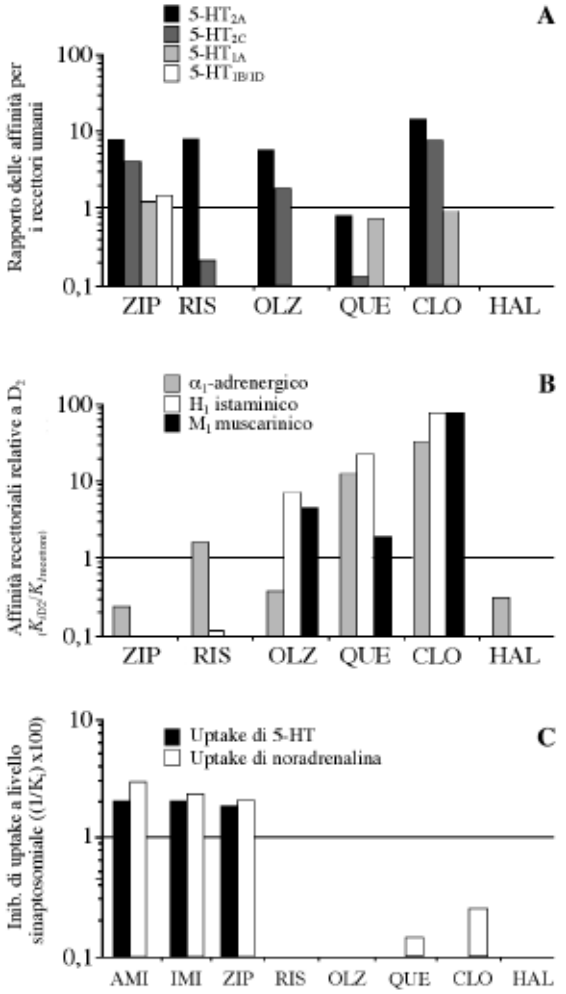


Fig. 1. (A) Rapporto delle affinità per i recettori umani 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} o 5-HT_{1A} e bovini 5-$HT_{1B/1D}$ di ziprasidone (ZIP), risperidone (RIS), olanzapina (OLZ), quetiapina (QUE), clozapina (CLO) e aloperidolo (HAL). Le affinità relative (Tab. I) sono espresse come $K_{i\,D2}/K_{1\,recettore}$, dove le barre sopra la linea indicano un'affinità più elevata di ciascun agente antipsicotico per il recettore indicato rispetto a quella per il recettore dopaminergico D_2. (B) Confronto delle affinità per i recettori umani α_1-adrenergici, H_1 istaminici e M_1 muscarinici, in rapporto alle loro affinità per i recettori dopaminergici D_2. (C) Illustrazione che dimostra che solo ziprasidone inibisce l'*uptake* di 5-HT e della noradrenalina in sinaptosomi di ratto con un'affinità simile per amitriptilina (AMI) e imipramina (IMI). Le affinità sono espresse come valore $1/K_i$. L'amitriptilina inibisce l'*uptake* di 5-HT e noradrenalina con valori pK_i medi di 7,29 ± 0,10; 7,55 ± 0,13 rispettivamente. L'imipramina inibisce l'*uptake* di 5-HT e noradrenalina con valori pK_i medi di 7,33 ± 0,04; 7,46 ± 0,10 rispettivamente. *(A) Ratio of affinities for human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, or 5-HT_{1A} and bovine 5-$HT_{1B/1D}$ receptors of ziprasidone (ZIP), risperidone (RIS), olanzapine (OLZ), quetiapine (QUE), clozapine (CLO) and haloperidol (HAL). Relative affinities (Table I) are expressed as $K_{i\,D2}/K_{i\,receptor}$, where the bars above the line indicate higher affinity of each antipsychotic agent for the receptor indicated than for the dopamine D_2 receptor. (B) A comparison of affinities for human α1-adrenoceptor, histamine H_1 and muscarinic M_1 receptors, relative to their dopamine D_2 receptor affinities. (C) Illustration showing that only ziprasidone inhibits uptake of 5-HT and norepinephrine in rat synaptosomes with similar affinity to amitriptyline (AMI) and imipramine (IMI). Affinities are expressed as $1/K_i$ value. Amitriptyline inhibits 5-HT and norepinephrine uptake with average pK_i values of 7.29 ± 0,10; 7.55 ± 0.13, respectively. Imipramine inhibits 5-HT and norepinephrine uptake with average pK_i values of 7.33 ± 0.04; 7.46 ± 0.10, respectively.*

3. Risultati

3.1. Farmacologia di ziprasidone e di agenti di confronto

Ziprasidone ha un'affinità per il recettore umano 5-HT_{2A} molto elevata, subnanomolare, ed un'alta affinità per il recettore dopaminergico umano D_2 (Tab. I). L'affinità di ziprasidone per il recettore umano 5-HT_{2A} è più elevata di quella di olanzapina, quetiapina, clozapina ed aloperidolo, mentre la sua affinità per il recettore dopaminergico umano D_2 è più elevata di quella di olanzapina, quetiapina e clozapina, ma più bassa di quella di aloperidolo (Tab. I). Con l'eccezione di quetiapina ed aloperidolo, tutti i composti esaminati hanno mostrato un'affinità approssimativamente 10 volte più alta per i recettori 5-HT_{2A} che per i recettori dopaminergici D_2. Ziprasidone ha anche un'elevata affinità per i recettori umani 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} e per quello bovino 5-$HT_{1B/1D}$. I dati del presente studio ottenuti su recettori umani sono in accordo con quelli pubblicati in precedenza, ottenuti su tessuti animali ed umani (Seeger et al., 1995; Richelson and Souder, 2000). Risperidone, olanzapina e clozapina, come ziprasidone, hanno un'elevata affinità per il recettore umano 5-HT_{2C} (Tab. I), ma solo clozapina e olanzapina condividono l'elevata affinità relativa di ziprasidone per i recettori 5-HT_{2C} in confronto alla loro affinità per il recettore dopaminergico D_2 (Fig. 1A). Il termine "affinità relativa" è utilizzato in riferimento all'affinità del farmaco per il recettore indicato relativamente alla sua affinità per il recettore dopaminergico D_2. Quetiapina e clozapina hanno una moderata affinità per i recettori umani 5-HT_{1A} (Tab. I), mentre, come ziprasidone, hanno un'affinità simile per i recettori 5-HT_{1A} e quello dopaminergico D_2 (Fig. 1A). Tra gli agenti di confronto valutati, risperidone ha un'affinità moderata per i recettori 5-$HT_{1B/1D}$, ma solo ziprasidone ha una simile affinità elevata per i recettori 5-$HT_{1B/1D}$ e quello dopaminergico D_2 (Tab. I, Fig. 1A).

Ziprasidone ha una moderata affinità per il recettore α_1-adrenergico e per i recettori H_1 dell'istamina nell'uomo ed un'affinità trascurabile per i recettori muscarinici M_1 umani rispetto alla sua elevata affinità per il recettore dopaminergico D_2, come osservato in precedenza per i recettori non umani. Al contrario, quetiapina e clozapina hanno un'affinità per i recettori alfa$_1$ adrenergici 10 e 32 volte più grande che per i recettori dopaminergici D_2 (Fig. 1B). Rispetto alla loro affinità per il recettore dopaminergico D_2, olanzapina, quetiapina e clozapina hanno un'affinità elevata sia per i recettori istaminici H_1 (7 volte, 20 volte e 70 volte maggiore, rispettivamente) che per quelli muscarinici M_1 (4 volte, 1,8 volte e 70 volte maggiore, rispettivamente; Fig. 1B).

3.2. Inibizione dell'*uptake* neuronale di 5-HT e norepinefrina

Il presente studio si aggiunge ai risultati di un precedente lavoro di Seeger et al. (1995) in cui è stato dimostrato che ziprasidone inibisce l'*uptake* sia di 5-HT che di noradrenalina nei sinaptosomi di cervello di ratto. L'affinità di ziprasidone per questi siti è simile a quella degli antidepressivi imipramina e amitriptilina (Fig. 1C) ed è unica tra gli antipsicotici testati.

3.3 Valutazione dell'azione di ziprasidone sui recettori 5-HT_{1A} umani

Studi sull'adenilato ciclasi che hanno utilizzato tessuto di ippocampo di cavia hanno dimostrato che ziprasidone è un agonista totale a livello dei recettori 5-HT_{1A} (Seeger et al., 1995). Il presente studio valuta l'attività agonista di ziprasidone sui recettori 5-HT_{1A} umani espressi nelle cellule HeLa. In questa preparazione, si è riscontrato che ziprasidone mostrava un'attività agonista sul recettore 5-HT_{1A}, come evidenziato dall'inibizione dell'attività di adenilato ciclasi stimolata da forscolina. Quando confrontato con l'agonista totale (*R*)-8-idrossi-2-(di-*n*-propilamino)tetralina)[(*R*)-8-OH-DPAT], ziprasidone presenta un'efficacia media del 78 ± 9% e inibisce l'attività di adenilato ciclasi stimolata da forscolina con un valore medio pEC_{50} di 7,44 ± 0,10 ($n = 5$). L'inibizione dell'attività di adenilato ciclasi prodotta da 1 mM di ziprasidone è bloccata da 1 mM di *N*-[2[4-(2-metossifenil)-1-piperazinil]etil]-*N*-2-piridinil-cicloesanocarbossamide (WAY-100635), uno specifico antagonista del recettore 5-HT_{1A}.

4. Discussione

4.1. Profilo del legame recettoriale di ziprasidone nell'uomo

Un'importante caratteristica distintiva di ziprasidone, oltre alla sua elevata affinità per i recettori 5-HT_{2A}, è la sua elevata affinità per altri sottotipi di recettore 5-HT, ai quali risperidone, olanzapina, quetiapina, clozapina e aloperidolo si legano con affinità inferiori o non si legano affatto. A tutt'oggi, tutti gli antipsicotici efficaci clinicamente hanno affinità per i recettori dopaminergici D_2. Infatti, la dose clinica giornaliera e l'occupazione del recettore dopaminergico D_2 sono altamente correlate con l'efficacia antipsicotica (Creese et al., 1976). Date le similitudini nell'affinità di legame recettoriale, il presente studio indica che ziprasidone occuperà i recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} e 5-$HT_{1B/1D}$ alle dosi necessarie per ottenere un qualsiasi livello di occupazione del recettore dopaminergico D_2, necessario per avere un'efficacia clinica. Un confronto dei profili di affinità recettoriale nell'uomo relativamente alle loro rispettive affinità per il recettore dopaminergico umano D_2 dimostra alcune rilevanti differenze tra ziprasidone ed i farmaci di confronto usati in questo studio (Figg. 1A,B). Ziprasidone ha una più bassa affinità per i recettori α_1-adrenergici rispetto alla sua affinità per il recettore dopaminergico D_2, a differenza di risperidone, clozapina e quetiapina (Fig. 1B). Sia ziprasidone che risperidone hanno un'affinità sostanzialmente ridotta per i recettori istaminici H_1 e muscarinici M_1 umani, in confronto a olanzapina, quetiapina e clozapina, che hanno affinità diverse volte più elevate per i recettori istaminici H_1 e muscarinici M_1 che non per i recettori dopaminergici D_2 (Fig. 1B).

4.2. Attività agonista per il recettore 5-HT_{1A} di ziprasidone

Ziprasidone ha la più elevata affinità per i recettori 5-HT_{1A} umani fra tutti gli antipsicotici testati, superando l'affinità di clozapina di quasi due ordini di grandezza. L'effetto agonista di ziprasidone a livello dei recettori 5-HT_{1A} umani in studi sull'adenilato ciclasi amplia le precedenti osservazioni di una potente attività di agonista mediata dal recettore 5-HT_{1A} nelle membrane di ippocampo di cavie (Seeger et al., 1995). Questi risultati sono in accordo con le osservazioni *in vitro* di Newman-Tancredi et al. (1998), che mostrano che ziprasidone agisce come agonista in studi sul legame ^{35}S-GTPγS che utilizzano una linea cellulare umana esprimente 5-HT_{1A}, benché con un'attività intrinseca in una certa misura inferiore (55%). L'attività agonista di ziprasidone sul recettore 5-HT_{1A} è stata confermata in studi *in vivo*, nei quali è stato osservato che il farmaco inibisce la scarica mediata dal recettore 5-HT_{1A} nel nucleo del rafe dorsale in modo simile alla 8-OH-DPAT (Sprouse et al., 1999) e aumenta il rilascio corticale di dopamina attraverso l'attivazione del recettore 5- HT_{1A} (Rollema et al., 2000).

4.3. Possibili caratteristiche cliniche di ziprasidone

Il profilo farmacologico unico di ziprasidone può contribuire agli effetti clinici benefici osservati nei

pazienti, offrendo al tempo stesso potenziali vantaggi rispetto ad altri farmaci. Ziprasidone ha un'affinità più elevata per i recettori umani 5-HT_{2A} che per i recettori dopaminergici D_2. Un elevato rapporto di affinità recettoriale 5-HT_{2A}/dopaminergico D_2 è stato correlato ad un minor rischio di effetti collaterali extrapiramidali e può anche essere vantaggioso per il trattamento dei sintomi negativi della schizofrenia (Altar et al., 1986). Nei roditori, l'attività agonista sui recettori 5-HT_{1A} riduce gli effetti collaterali motori come la cataplessia indotta dall'aloperidolo (Wadenberg e Ahlenius, 1991). Clinicamente, agonisti per i recettori 5-HT_{1A}, come buspirone, hanno proprietà ansiolitiche e antidepressive. L'attività agonista sul recettore 5-HT_{1A}, l'inibizione dell'*uptake* di 5-HT/noradrenalina e le attività di antagonista sul recettore 5-$HT_{1B/1D}$ di ziprasidone (Seeger et al., 1995), da sole o in associazione, fanno presumere un'efficacia sui sintomi di depressione e di ansia spesso associati alla schizofrenia.
La ridotta affinità di ziprasidone per il recettore α_1-adrenergico umano rispetto ai recettori dopaminergici D_2, suggerisce che esso possa avere una minore probabilità di indurre ipotensione ortostatica e sedazione nel contesto clinico, rispetto a farmaci come quetiapina, risperidone e clozapina, la cui affinità antagonistica per il recettore α_1-adrenergico eccede l'affinità per il recettore dopaminergico D_2. A differenza di clozapina, quetiapina e olanzapina, è improbabile che ziprasidone determini effetti collaterali anticolinergici, come disfunzioni cognitive e disturbi gastrointestinali a dosi rilevanti per l'effetto antipsicotico.

4.4. Conclusioni

Riassumendo, l'interazione di ziprasidone con i recettori 5-HT lo distingue da tutti i farmaci antipsicotici con un'efficacia clinicamente nota. Specificamente, ziprasidone è un potente antagonista dei recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-$HT_{1B/1D}$ (Seeger et al., 1995) e un agonista del recettore 5-HT_{1A}. Poiché l'affinità di ziprasidone per ognuno di questi recettori è simile o maggiore di quella per il recettore dopaminergico D_2, si verificherà una significativa interazione con questi recettori alle dosi necessarie per ottenere un blocco del recettore dopaminergico D_2 sufficiente per un'azione antipsicotica. Tra gli agenti antipsicotici testati in questo studio, solo ziprasidone è un inibitore di modesta potenza dell'*uptake* di 5-HT e noradrenalina, con una potenza paragonabile a quella dell'antidepressivo imipramina. Recenti studi clinici hanno confermato che ziprasidone è efficace contro i sintomi positivi, negativi e depressivi della schizofrenia, mostrando al tempo stesso una scarsa probabilità di indurre effetti collaterali extrapiramidali, deficit cognitivi e incremento ponderale (Tandon et al., 1997; Daniel et al., 1999).

Ringraziamenti
Gli autori vogliono ringraziare Elisa Jackson, Celeste Johnson, Jean Morrone, Alka Shrikbande e Karen Ward per la loro competente assistenza tecnica.

Bibliografia

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry 1999;156:1686-96.

Altar CA, Wasley AM, Neale RF, Stone GA. T*ypical and atypical antipsychotic occupancy of D_2 and S_2 receptors: an autoradiographic analysis in rat brain*. Brain Res Bull 1986;16:517-25.

Casey DE, Zorn SH. *The pharmacology of weight gain with antipsychotics*. J Clin Psychiatry 2001;62:4-10.

Creese L, Burt DR, Snyder SH. *Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs*. Science 1976;192:481-3.

Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M, The Ziprasidone Study Group. *Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder a 6 week placebo controlled trial*. Neuropsychopharmacology 1999;20:491-505.

Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, Chaput C, Touzard M, Verriele L, et al. *Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [^{35}S]GTPγS binding study*. Eur J Pharmacol 1998;41:245-56.

Richelson E, Souder T. *Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds*. Life Sci 2000;68:29-39.

Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse J, Zorn SH. *5-HT_{1A} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in rat prefrontal cortex*. Biol Psychiatry 2000;48:229-37.

Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, et al. *Ziprasidone (CP-88,059); a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity*. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:101-13.

Sprouse J, Reynolds L, Braselton J, Rollema H, Zorn S. *Comparison of the novel antipsychotic ziprasidone with clozapine and olanzapine: inhibition of dorsal raphe cell firing and the role of 5-HT_{1A} receptor activation*. Neuropsychopharmacology 1999;21:622-31.

Tandon R, Harrigan E, Zorn SH. *Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential*. J Serotonin Res 1997;4:159-77.

Wadenberg ML, Ahlenius S. *Antipsychotic-like profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat: enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy*. J Neural Transm 1991;83:43-53.

Commento

L'efficacia e la tollerabilità di un farmaco sono strettamente legate al suo profilo recettoriale. Ogni volta che viene somministrata una molecola sia gli effetti terapeutici che quelli collaterali possono essere ragionevolmente attesi in virtù delle conoscenze relative alla sua farmacodinamica.
Gli atipici, ovviamente, non contravvengono a questa regola e la loro prescrizione dovrebbe essere guidata dalla clinica e dalla conoscenza del loro profilo recettoriale. Alcuni esempi possono probabilmente guidare verso una corretta farmacoterapia antipsicotica.
L'azione di blocco sui recettori D_2 è responsabile dell'azione antipsicotica ma anche del rischio di induzione di EPS e sindrome negativa da neurolettici; quella sui recettori α-adrenergici (1 e 2) di attività attivante ma anche di induzione di ipotensione e sedazione; quella sui recettori 5-HT (1a, 2a) di attività ansiolitica e antidepressiva (timostenica?); quella sui recettori H_1 di sedazione, sonnolenza e aumento dell'appetito; quella sui recettori muscarinici dell'azione di protezione nei confronti degli effetti EPS ma anche della comparsa di sintomi della sfera cognitiva.
Alla luce di queste conoscenze di base la prescrizione di un antipsicotico dovrebbe essere mirata e finalizzata ad individuare il farmaco più appropriato in relazione al quadro clinico (analisi dimensionale) da trattare.
Quasi superfluo ribadire che la terapia dovrebbe essere sistematicamente rivista per evitare che trattamenti rivelatisi idonei in alcune fasi della storia clinica del paziente siano, al contrario, responsabili dell'induzione di effetti secondari e collaterali in momenti differenti della malattia (ad esempio sindrome negativa da neurolettici).
Come gli altri farmaci appartenenti alla classe degli atipici o *second generation antipsychotic* (SGA), lo ziprasidone è un 5-HT > D_2 antagonista. Il rapporto (ratio) 5-HT_{2A}/D_2 misurato *in vitro* è il più alto di tutte le altre molecole della stessa classe. Ziprasidone evidenzia una elevata interazione con quasi tutti i recettori serotoninergici (5-HT_{2C}, 5-HT_{1D}, 5-Ht_{1A}). Piuttosto bassa è l'affinità per i recettori α adrenergici, istaminergici e muscarinici.
I dati ottenuti nei trial di registrazione e confermati nell'esperienza clinica dopo la commercializzazione, sembrano congrui con il suo profilo recettoriale.
Ziprasidone si è mostrato efficace e tollerabile in molti studi a breve e lungo termine in pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e mania (in corso di disturbo bipolare).
I sintomi positivi, negativi, cognitivi e affettivi dei quadri clinici sopradescritti sono quelli che hanno maggiormente beneficiato della terapia con ziprasidone. Interessante è anche il profilo degli effetti collaterali. Ziprasidone ha evidenziato minore rischio di induzione di EPS, di iperprolattinemia, di aumento di peso e di alterazioni metaboliche rispetto ad altre molecole della stessa classe farmacologica.
È possibile affermare che il particolare profilo recettoriale dello ziprasidone possa garantire una favorevole ricaduta clinica nel trattamento della schizofrenia e di altri disturbi dell'area psicotica.
L'efficacia clinica confermata da molti lavori clinici a breve e lungo termine, accompagnata da una buona tollerabilità ne fanno uno strumento estremamente utile nelle mani dello psichiatra.

Studio di confronto in doppio cieco sull'efficacia e la tollerabilità di ziprasidone vs. olanzapina in pazienti schizofrenici in fase acuta

Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely Ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder

G.M. SIMPSON, I. D. GLICK, P.J. WEIDEN, S.J. ROMANO, C.O. SIU

Department of Psychiatry and the Behavioral Sciences, Keck, School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles; Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif.; Department of Psychiatry, State University of New York Health Science Center at Brooklyn, Brooklyn, NY; and Pfizer Inc., New York

Summary

Objective

Limited randomized, controlled trial data exist on possible differences between atypical antipsychotics in efficacy, overall tolerability, and important indices of health status. The authors compared the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in the treatment of acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder.

Method:

In this 6-week, multicenter, double-blind, parallel-design, flexible-dose trial, patients were randomly assigned to receive ziprasidone (N = 136) or olanzapine (N = 133). Primary efficacy measures were improvement in Brief Psychiatric Rating Scale and Clinical Global Impression (CGI) severity scale scores; secondary measures were scores on the CGI improvement scale, Positive and Negative Syndrome Scale, and Calgary Depression Scale for Schizophrenia.
Tolerability assessments included fasting lipid profiles, fasting glucose and insulin measurements, electrocardiography, and monitoring of vital signs and body weight.

Results

The overall mean daily doses were 129.9 mg (SD = 27.3) for ziprasidone and 11.3 mg (SD = 2.8) for olanzapine. Both antipsychotics were efficacious in improving symptoms and global illness severity. The two treatment groups did not differ significantly in primary or secondary efficacy measures at endpoint or in by-visit analysis. Both agents were well tolerated. Body weight, total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein cholesterol significantly increased with olanzapine but not with ziprasidone; all between group comparisons of these variables were significant and favored ziprasidone. Olanzapine, but not ziprasidone, was associated with significant increases in fasting insulin level. No patient in either group exhibited a corrected QT interval ≥ 500 msec.

Conclusions

During 6 weeks' treatment, ziprasidone and olanzapine demonstrated comparable antipsychotic efficacy. Differences favoring ziprasidone were observed in metabolic parameters.

Riassunto

Obiettivo

I dati rilevati da studi controllati e randomizzati, riguardanti eventuali differenze circa l'efficacia, la tollerabilità globale e gli indicatori significativi dello stato di salute tra gli antipsicotici atipici, sono limitati. Gli autori hanno messo a confronto l'efficacia e la tollerabilità di ziprasidone e olanzapina nel trattamento di pazienti ospedalizzati con diagnosi di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in fase acuta.

Metodo

In questo studio di 6 settimane, multicentrico, in doppio cieco, a dosaggio flessibile, a gruppi paralleli, i pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata al trattamento con ziprasidone (N = 136) o olanzapina (N = 133). I parametri di efficacia primari erano i miglioramenti dei punteggi della *Brief Psychiatric Rating Scale* e della scala di gravità della *Clinical Global Impression* (CGI); i parametri secondari erano i punteggi della scala di miglioramento CGI, della *Positive and Negative Syndrome Scale* e della *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*. Le valutazioni di tollerabilità comprendevano i profili lipidici a digiuno, la valutazione della glicemia e dell'insulinemia a digiuno, l'esame elettrocardiografico e il monitoraggio dei parametri vitali e del peso corporeo.

Risultati

Le dosi giornaliere medie globali sono state di 129,9 mg (DS = 27,3) per ziprasidone e 11,3 mg (DS = 2,8) per olanzapina. Entrambi gli antipsicotici sono stati efficaci nel migliorare i sintomi e la gravità globale della malattia. I due gruppi di trattamento non hanno presentato differenze significative nelle valutazioni di efficacia primarie o secondarie all'*endpoint* o all'analisi condotta in base alle visite. Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati. Il peso corporeo, il colesterolo totale, i trigliceridi e il colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) sono aumentati in modo significativo con olanzapina ma non con ziprasidone; tutti i confronti tra i gruppi in merito a queste variabili sono stati significativi e a favore di ziprasidone. Olanzapina, ma non ziprasidone, è risultata associata a incrementi significativi del livello di insulina a digiuno. Nessun paziente dei due gruppi ha mostrato un intervallo QT corretto ≥ 500 msec.

Conclusioni

Durante il trattamento di 6 settimane, ziprasidone e olanzapina hanno dimostrato un'efficacia antipsicotica paragonabile. Differenze sono state osservate nei parametri metabolici a favore di ziprasidone.

Gli antipsicotici atipici possono offrire un controllo migliore dei sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia, e sono responsabili in misura notevolmente inferiore di indurre sintomi extrapiramidali, rispetto

Reprinted with permission from the American Journal of Psychiatry, "Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely Ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder", G.M. Simpson et al. Am J Psychiatry 2004;161:1837-47 – © 2004 by American Psychiatric Association.

agli agenti convenzionali [1]. Tuttavia, l'aumento di peso si è rivelato un problema importante di tollerabilità con alcuni agenti atipici [2].
Ziprasidone ha confermato la sua efficacia in studi a breve e lungo termine controllati con placebo e si è dimostrato comparabile ad aloperidolo [3-8]. Ziprasidone è un antagonista potente sia dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, sia dei recettori dopaminergici D_2, sebbene la sua affinità per i recettori 5-HT_{2A} sia 10 volte più elevata rispetto a quella per i recettori D_2. Possiede anche affinità per i recettori 5-HT_{1A}, 5-$HT_{1B/1D}$ e 5-HT_{2C} [9]. È un bloccante moderatamente potente del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina. Ziprasidone ha una moderata attività α_1-adrenergica e istaminergica e una trascurabile attività nei confronti dei recettori colinergici muscarinici.
Ziprasidone è risultato associato ad una bassa incidenza di aumento di peso [3 4 6 8] e un'analisi ha indicato che provochi meno frequentemente l'incremento ponderale rispetto ad altri agenti atipici [2]. In uno studio in aperto, pazienti la cui terapia farmacologica era stata switchata dagli antipsicotici convenzionali, risperidone od olanzapina, a ziprasidone, hanno dimostrato un miglioramento del profilo lipidico [10]. Ziprasidone ha inoltre dimostrato una bassa incidenza di sintomi extrapiramidali [6] e un basso rischio di aumento della prolattina [8]. È stato associato ad un prolungamento modesto (< 10 msec) dell'intervallo QT corretto (QTc) negli ECG registrati durante studi di breve periodo, a dosaggio fisso, controllati con placebo in cui venivano valutate dosi fino a 200 mg/die [11]. Uno studio che ha valutato gli intervalli QTc alle concentrazioni plasmatiche massime raggiunte allo *steady-state* ha dimostrato un incremento nell'intervallo QTc maggiore di 9-14 msec con ziprasidone che con altri quattro antipsicotici atipici, tra cui olanzapina (foglietto illustrativo di Geodon [ziprasidone], Pfizer Inc. New York, 2002). Non è chiara quale sia la rilevanza clinica dell'entità di questa modifica. Non è stato osservato alcun aumento del rischio di sequele cardiache nel programma di sviluppo clinico (foglietto illustrativo di Geodon [ziprasidone], Pfizer Inc., New York, 2002).
Olanzapina è uno degli agenti atipici più studiati e più diffusamente usati. I confronti con placebo [12 13] e aloperidolo [13 14] hanno dimostrato l'efficacia antipsicotica di olanzapina, con scarsa tendenza sia ai sintomi extrapiramidali, sia all'aumento della prolattina [15-20].
Tuttavia, l'esperienza con olanzapina a lungo termine ha fatto sorgere preoccupazioni circa i possibili effetti metabolici e le loro conseguenze. Olanzapina è ritenuta la maggiore responsabile dell'aumento di peso tra gli antipsicotici di prima linea [2 21-26]. L'obesità è comune nella schizofrenia e i soggetti con questa patologia sembrano avere un rischio maggiore per condizioni patologiche correlate all'obesità, tra cui il diabete di tipo II e le malattie cardiovascolari [27]. L'incremento ponderale può essere anche un fattore limitante per l'aderenza alla terapia antipsicotica [21]. Inoltre, evidenze sempre più numerose, derivanti soprattutto da segnalazioni di casi clinici, casistiche e analisi retrospettive, mostrano l'esistenza di altre alterazioni metaboliche sfavorevoli associate a olanzapina. Uno studio in cui erano monitorati i profili lipidici in pazienti ospedalieri trattati con olanzapina, ha rilevato un aumento significativo dei livelli sierici dei trigliceridi [28] e sono stati descritti casi di iperlipidemia grave (> 600 mg/dl) associata a olanzapina [29]. Nei pazienti che hanno ricevuto il farmaco è stata anche descritta un'alterata regolazione del glucosio, che si è manifestata come diabete di nuova insorgenza o come esacerbazione della malattia [30-33] oppure come chetoacidosi diabetica [32 34], e tali segnalazioni sono state riesaminate in dettaglio [35]. Un'analisi dei dati raccolti dal *Department of Veterans Affairs* ha rilevato che tra 38.000 pazienti con schizofrenia che sono stati trattati con antipsicotici, vi era un *odds ratio* significativamente maggiore di diagnosi di diabete nei pazienti che hanno ricevuto olanzapina, rispetto a coloro che hanno ricevuto antipsicotici tipici; l'*odds ratio* massimo è stato osservato nei pazienti con meno di 40 anni d'età [36].
Abbiamo condotto uno studio a dosaggio flessibile di 6 settimane per confrontare la tollerabilità e l'efficacia di ziprasidone e olanzapina in pazienti in fase acuta, recentemente ricoverati con diagnosi psichiatrica primaria di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo. Abbiamo anche valutato i profili metabolici di entrambi gli agenti.

Metodo

Disegno dello studio

Lo studio è stato un trial multicentrico, in doppio cieco, parallelo, randomizzato, controllato, condotto su pazienti ospedalizzati della durata di 6 settimane.

Criteri di inclusione ed esclusione

Lo studio ha incluso uomini e donne tra i 18 e i 55 anni di età. Le pazienti non dovevano essere incinte o a rischio di potenziale gravidanza. I pazienti dovevano essere stati ricoverati per non oltre 2 settimane consecutive immediatamente prima dello *screening*. I pazienti dovevano avere una diagnosi primaria di schizofrenia o di disturbo schizoaffettivo (qualunque sottotipo, cronico o subcronico) come definito nel DSM IV (codici diagnostici 295.X o 295.70) e sintomi psicotici persistenti nella settimana che precedeva il ricovero ospedaliero. Allo *screening*, i pazienti dovevano avere un punteggio ≥ 4 alla scala di gravità della *Clinical Global Impression* (CGI) e un punteggio ≥ 4 in almeno uno degli *item* seguenti della *Posi-*

tive and Negative Syndrome Scale [37]: delusioni, disorganizzazione concettuale o comportamento allucinatorio. All'inizio dello studio, i pazienti dovevano avere un punteggio ≥ 4 alla scala di gravità CGI e un punteggio ≥ 3 alla scala di miglioramento CGI, rispetto al punteggio di *screening*. All'inizio dello studio, i pazienti dovevano anche soddisfare i criteri per gli *item* riguardanti i sintomi positivi della *Positive and Negative Syndrome Scale* che erano stati usati nello *screening*.
I pazienti dovevano avere risultati normali ai test di laboratorio e all'ECG e risultati negativi alla ricerca di farmaci nelle urine all'inizio dello studio.
Sono stati esclusi i pazienti con disturbi psichiatrici primari sull'Asse I del DSM-IV diversi dalla schizofrenia e dal disturbo schizoaffettivo o con abuso/dipendenza accertati da sostanze psicoattive secondo la classificazione DSM-IV, nei precedenti 3 mesi. I pazienti il cui trattamento con neurolettici *long acting* è stato interrotto sono stati ritenuti idonei solo dopo che era trascorso un periodo di tempo corrispondente all'intervallo medio tra le somministrazioni.
I pazienti che non hanno risposto a due trial di trattamento adeguato con farmaci antipsicotici negli ultimi 12 mesi sono stati esclusi. I pazienti che sono stati giudicati dal ricercatore ad alto rischio di suicidio, di comportamento violento o di omicidio sono stati esclusi. Sono stati esclusi anche i pazienti che avevano fatto uso di olanzapina per più di 14 giorni nel corso della vita, quelli che avevano ricevuto una dose giornaliera di olanzapina > 10 mg e quelli che avevano interrotto l'uso di tale farmaco per inefficacia o un evento avverso.
Da tutti i pazienti è stato ottenuto il consenso informato scritto.

Trattamento

I pazienti hanno iniziato con un periodo di *screening* di 1-3 giorni, seguito da un periodo basale di 1 giorno, durante il quale i farmaci psicotropi sono stati interrotti e sono stati eseguiti test neurocognitivi e altre valutazioni basali. Dopo la randomizzazione ai gruppi di trattamento con rapporto 1:1, i pazienti hanno ricevuto una dose fissa del farmaco loro assegnato per la prima settimana di trattamento. Le etichette annesse ai *blister* dei farmaci in doppio cieco riportavano la potenza (etichettata come "A", "B" e "C" che corrispondeva rispettivamente a "bassa", "media" e "alta"), il numero di protocollo, il numero della settimana, la data di consegna, le iniziali del paziente e i numeri di randomizzazione. Solamente durante la settimana 1 sono stati usati regimi a dosaggio fisso (ziprasidone: 40 mg b.i.d. nei giorni 1 e 2, 80 mg b.i.d. nei giorni 3-7; olanzapina: 5 mg/die nei giorni 1 e 2, 10 mg/die nei giorni 3-7). Il dosaggio è stato flessibile durante le settimane 2-6 (ziprasidone: 40, 60 o 80 mg b.i.d.; olanzapina: 5, 10 o 15 mg/die). Durante le settimane 3-6, i pazienti sono rimasti ricoverati a meno che non soddisfacessero tutti i criteri previsti dal protocollo per la dimissione ospedaliera.
È stato consentito il trattamento con lorazepam per controllare l'agitazione o l'insonnia e quello con benztropina per il controllo dei sintomi extrapiramidali.

Valutazioni di efficacia

Le valutazioni di efficacia basali sono state eseguite con la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), la *Positive and Negative Syndrome Scale*, la scala di gravità CGI e la scala di miglioramento CGI. Le valutazioni sono state eseguite all'inizio dello studio e alle settimane 1-6 o all'interruzione anticipata (*endpoint*). La *Positive and Negative Syndrome* Scale è stata somministrata alle settimane 1, 3 e 6 o all'*endpoint*. La BPRS, la scala di gravità CGI e la scala di miglioramento CGI sono state somministrate settimanalmente fino all'*endpoint*, e la *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (http://www.ucalgary.ca/cdss/) è stata somministrata alle settimane 3 e 6 o all'*endpoint*.

Valutazioni di sicurezza e di tollerabilità

Eventi avversi
Sono stati registrati tutti gli eventi avversi osservati dai ricercatori o segnalati spontaneamente dai pazienti, indipendentemente dal gruppo di trattamento o dalla loro sospetta correlazione con i farmaci dello studio. Sono state registrate anche la gravità, la durata e la possibile relazione con i farmaci dello studio di tutti gli eventi avversi.

Disturbi del movimento
I movimenti distonici sono stati registrati come eventi avversi. Le valutazioni effettuate con la *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* [38] (soprattutto per la valutazione del parkinsonismo) e con la *Barnes Akathisia Scale* (per la classificazione dell'acatisia) [39] sono state eseguite all'inizio dello studio, al giorno 21 e al giorno 42 o all'*endpoint*. La valutazione con l'*Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) [40] è stata eseguita all'inizio dello studio e al giorno 42 o all'*endpoint.*

Peso corporeo e indice di massa corporea
Il peso corporeo è stato misurato allo *screening*, all'inizio dello studio, durante ogni settimana dello studio e dopo 6 settimane di trattamento o all'*endpoint*. L'indice di massa corporea è stato valutato all'inizio dello studio e dopo 6 settimane di trattamento o all'*endpoint.*

Parametri clinici di laboratorio

I test seguenti sono stati eseguiti allo *screening* e al giorno 42 (fine dello studio) o all'*endpoint*: emocromo completo con formula leucocitaria e conta pia-

strinica, analisi delle urine, esami ematochimici (livelli di calcio, di fosforo inorganico, di sodio, di potassio, di cloruri, di lattato deidrogenasi, aspartato transaminasi, bilirubina totale, alanina transaminasi, fosfatasi alcalina, colesterolo, trigliceridi, proteine totali, globulina, albumina, azoto ureico ematico, creatinina, acido urico e glucosio).

Profilo lipidico sierico
Sono stati valutati i livelli a digiuno dei lipidi sierici. I lipidi sierici frazionati (colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) sono stati valutati allo *screening* e dopo 6 settimane di trattamento o all'*endpoint*. I livelli di apolipoproteina A-I e B, di lipoproteina (a), di omocisteina e delle lipoproteine *remnant,* sono stati misurati allo *screening* e dopo 6 settimane di trattamento o all'*endpoint*.

Glucosio e insulina
La glicemia a digiuno, l'insulinemia a digiuno, il peptide C e l'*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (logaritmo) (HOMA-IR [log]) sono stati eseguiti allo *screening* e dopo 6 settimane di trattamento o all'*endpoint.* L'HOMA-IR (log), descritto per la prima volta da Matthews et al. [41], prende in considerazione sia i valori dell'insulinemia a digiuno che della glicemia a digiuno (definiti come [insulina x glicemia a digiuno]/22,5). Questo metodo è stato validato correlandone i risultati con quelli del metodo del *clamp* euglicemico-iperinsulinemico nei soggetti diabetici [42 43] e in quelli non diabetici [43].

Parametri vitali

I parametri vitali sono stati valutati allo *screening*, all'inizio dello studio, durante ogni settimana dello studio e dopo 6 settimane di trattamento o all'*endpoint*. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ECG allo *screening* e alla fine della sesta settimana o all'*endpoint.*

Metodi statistici

È stato stimato che 130 pazienti per gruppo avrebbero costituito un campione adeguato per dimostrare l'equivalenza fra i trattamenti riguardo al punteggio totale BPRS con un margine di 3,5 punti, usando un test a una coda con livello di significatività del 2,5% e una potenza statistica dell'80% (*nQuery Advisor Release 3.0*; *Statistical Solutions*, Saugus, Mass.). L'analisi inferenziale è stata quindi basata su un intervallo di confidenza (IC) del 97,5% con un limite superiore a una coda per la differenza fra i trattamenti corrispondente al test per l'ipotesi di non inferiorità con $\alpha = 2{,}5\%$ [44].
Le analisi inferenziali sulle variabili di efficacia e tollerabilità si sono basate sulla modificazione osservata tra il basale e l'*endpoint* (dopo 6 settimane o alla cessazione anticipata) per tutti i pazienti. Questa analisi ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e per i quali erano disponibili almeno un'osservazione basale e post basale. Solo i pazienti che hanno completato lo studio fino all'ultima visita programmata sono stati inclusi nell'analisi dei *completer*. Per tutte le analisi relative all'*endpoint* è stato usato il metodo dell'attribuzione dell'ultimo valore osservato ai dati mandanti (*last-observation-carried-forward)*, ovvero l'ultima visita disponibile è stata usata come *endpoint*. Sono state anche eseguite le analisi di efficacia basate sull'ultima visita intraospedaliera (ovvero usando l'ultima osservazione in ospedale prima che il paziente fosse ritenuto idoneo per la dimissione). Tutti i test di ipotesi sono stati eseguiti al livello di significatività del 5% usando un'analisi *intent-to-treat*. Le analisi inferenziali relative alla modificazione rispetto al basale del parametro di efficacia primario corrispondente al punteggio totale BPRS, si sono basate su un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con termini per il trattamento, il centro e i valori basali. Questo modello è stato usato per stimare le modificazioni medie calcolate con il metodo dei minimi quadrati per ziprasidone e olanzapina. L'equivalenza dei due gruppi di trattamento nel punteggio totale BPRS era dimostrata se l'IC al 95% a due code della differenza media calcolata con i minimi quadrati (modificazione media con i minimi quadrati osservata con ziprasidone meno modificazione media con i minimi quadrati osservata con olanzapina) comprendeva il valore zero ed era compresa entro i margini specificati a priori di non oltre 3,5 punti.
Le analisi inferenziali per la scala di gravità CGI e i parametri di efficacia secondari (punteggio alla *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* e punteggi totali, positivi e negativi alla *Positive and Negative Syndrome Scale*) sono state ugualmente eseguite usando un modello ANCOVA. Le analisi categoriche dei punteggi della scala di miglioramento CGI, stratificati per centro sperimentale, sono state eseguite con il metodo Cochran-Mantel-Haenszel (con il punteggio *ridit*). Le percentuali dei pazienti responsivi (*last-observation-carried-forward*), basate su riduzioni del 20, 30 e 40% nel punteggio totale BPRS tra il basale e l'*endpoint*, sono state ugualmente valutate con il metodo Cochran-Mantel-Haenszel. Le analisi basate sulle visite, condotte con il metodo *last-observation-carried-forward,* relative alle modificazioni del punteggio totale BPRS e del punteggio della scala di gravità CGI, sono state eseguite per tutti i pazienti usando un modello ANCOVA.
Per i pazienti di ciascun gruppo di trattamento, è stata registrata la sospensione del trattamento e il motivo principale è stato determinato e descritto. Tutti gli eventi avversi osservati o segnalati spontaneamente che si sono verificati durante il trattamento o entro 6

giorni dall'ultimo giorno del trattamento sono stati riportati in tabella per gruppo di trattamento (usando la terminologia *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms* [COSTART][45]). I dati sugli eventi avversi hanno incluso informazioni riguardanti l'associazione dell'evento con il trattamento (eventi che non erano presenti all'inizio dello studio e sono emersi dopo il trattamento con il farmaco dello studio o che erano presenti all'inizio dello studio e sono peggiorati durante il trattamento), l'apparato corporeo interessato, il termine preferito per l'evento secondo la terminologia COSTART, la valutazione della gravità da parte del ricercatore (lieve, moderato, severo) e il giudizio del ricercatore riguardo alla correlazione dell'evento con il farmaco dello studio.
Le analisi inferenziali relative alle modificazioni dal basale all'*endpoint* osservate in tutti i pazienti (*last-observation-carried-forward*) nelle valutazioni dei disturbi motori (punteggi all'*Extrapyramidal Symptoms Rating Scale*, alla *Barnes Akathisia Scale* e all'AIMS), nel peso corporeo e nell'indice di massa corporea, sono state eseguite usando l'ANCOVA, con termini per il trattamento, il centro e i valori basali. Le modificazioni medie degli intervalli QTc dal basale all'*endpoint* sono state riportate in base al gruppo di trattamento. Gli intervalli QTc sono stati calcolati usando la formula QTc = QT/ RR**0,4, dove RR = frequenza cardiaca/60 (l'espressione "RR**0,4" indica RR elevato a 0,4). Le differenze tra i due gruppi riguardo alla modificazione media dell'intervallo QTc sono state analizzate con un test t a due code.
Per i parametri di laboratorio, modificazioni tra l'inizio e la fine dello studio (sesta settimana o interruzione anticipata) in tutti i pazienti sono stati paragonati tra i gruppi di trattamento usando il test della somma dei ranghi di Wilcoxon e l'ANCOVA sui ranghi per l'aggiustamento in funzione dei valori basali. La significatività della modificazione entro ogni gruppo di trattamento è stata valutata usando il test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati. Le analisi inferenziali sono state eseguite anche per l'HOMA-IR (log).

Risultati

Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti

Per l'inclusione sono stati sottoposti a *screening* 367 pazienti e 269 sono stati assegnati in maniera randomizzata al trattamento e hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco dello studio. Dei 136 pazienti assegnati a ziprasidone, il 51,5% (N = 70) ha completato lo studio e il 48,5% (N = 66) lo ha interrotto. Dei 133 pazienti assegnati a olanzapina, il 63,2% (N = 84) ha completato lo studio e il 36,8% (N = 49) lo ha interrotto. Le caratteristiche demografiche e cliniche basali dei pazienti sono riepilogate nella Tabella I. Non vi sono stati squilibri notevoli tra i gruppi di trattamento nella distribuzione delle diagnosi (schizofrenia o disturbo schizoaffettivo) o nella durata della malattia. Una percentuale maggiore di pazienti randomizzati a olanzapina era di sesso maschile (il 69% rispetto al 62% dei pazienti assegnati a ziprasidone), ma questa differenza non è stata statisticamente significativa. I tassi di abbandono e i motivi dei ritiri dallo studio sono elencati nella Tabella II. La stima di Kaplan-Meier del tasso di abbandono cumulativo è stata significativamente più alta con ziprasidone ($p < 0,05$), ma non vi sono state differenze significative tra i gruppi nei tassi di abbandono a causa di inefficacia. Vi sono stati solamente tre abbandoni dovuti a eventi avversi correlati al trattamento nel gruppo ziprasidone e due nel gruppo olanzapina. Il motivo più comune per l'abbandono in entrambi i gruppi è stato un fattore dipendente dal paziente non correlato al farmaco dello studio (p. es. violazione del protocollo, uscita al follow-up) e il tasso di questi abbandoni è stato numericamente più elevato per ziprasidone.

Dosaggio

Si è trattato di uno studio a dosaggio flessibile, in cui ai ricercatori è stato consentito di assegnare le dosi in base al giudizio clinico entro il *range* permesso. Le dosi giornaliere medie globali sono state di 129,9 mg (DS = 27,3) per ziprasidone e 11,3 mg (DS = 2,8) per olanzapina; le dosi giornaliere mediane globali sono state di 138,6 mg per ziprasidone e 12,4 per olanzapina. Dopo la quinta settimana, le dosi giornaliere medie sono state di 139,0 mg (DS = 24,7) per ziprasidone e 13,0 mg (DS = 3,1) per olanzapina.

Terapie concomitanti

Nel gruppo ziprasidone, 96 pazienti (70,6%) erano in terapia con lorazepam all'inizio dello studio, e 113 (83,1%) sono stati trattati con questo farmaco durante lo studio. Nel gruppo olanzapina, 94 pazienti (70,7%) erano in terapia con lorazepam all'inizio dello studio, e 100 (75,2%) sono stati trattati con questo farmaco durante lo studio. In entrambi i gruppi, tutti i pazienti trattati con lorazepam durante lo studio hanno iniziato ad assumere il farmaco nella prima settimana.
Nel gruppo ziprasidone, 43 pazienti (31,6%) erano in terapia con benztropina all'inizio dello studio, e 34 (25,0%) sono stati trattati con questo farmaco durante lo studio. Tra i pazienti trattati con olanzapina, 64 (48,1%) erano in terapia con benztropina all'inizio dello studio, e 20 (15,0%) sono stati trattati con questo farmaco durante lo studio. In entrambi i gruppi, tutti i pazienti trattati con benztropina durante lo studio hanno iniziato ad assumere il farmaco nella prima settimana e l'uso di benztropina è diminuito ad ogni visita.

Tab. I. Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 6 settimane che ha messo a confronto l'efficacia e la tollerabilità di ziprasidone e olanzapina. *Demographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in a 6-week randomized, controlled, double-blind comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine.*

	Pazienti trattati con ziprasidone											
	Maschi				Femmine				Totale			
Caratteristica	N	Media	DS	*Range*	N	Media	DS	*Range*	N	Media	DS	*Range*
Età (anni)	84	36,4	9,6	9-54	52	39,7	9,6	9-55	136	37,7	9,7	9-55
Razza												
Bianca	43				23				66			
Nera	22				20				42			
Asiatica	0				2				2			
Ispanica	15				6				21			
Altre	4				1				5			
Peso (kg)	84	87,1	21,1	51-141	52	80,7	21,4	40-138	136	84,6	21,4	40-141
Altezza (cm)	84	177,4	8,4	152-206	52	162,9	8,5	132-180	136	171,9	11,0	132-206
Tempo dalla prima diagnosi di disturbo schizoaffettivo (anni)[a]									52	16,5		2,0-42,0
Tempo dalla prima diagnosi di schizofrenia (anni)[b]									84	14,6		0,0-38,0
Età alla comparsa del primo episodio psicotico (anni)[c]									134	22,2	7,0	6-45
Anni dalla comparsa del primo episodio psichiatrico[d]									134	15,4	9,7	0-42
Punteggio Brief												
Psychiatric Rating Scale												
Totale										51,5	9,52	
Principale										15,7	3,56	
Ansia-depressione										11,5	3,58	
Punteggio *Positive and Negative Syndrome Scale*												
Totale										90	16,6	
Sintomi negativi										22,2	6,06	
Sintomi positivi										23,2	4,93	
Punteggio della scala di gravità *Clinical Global Impression*										4,9	0,81	
Punteggio totale *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*										6,0	4,43	

[a] = La durata non è stata specificata per un paziente del gruppo ziprasidone e un paziente del gruppo olanzapina; [b] = La durata non è stata specificata per un paziente del gruppo ziprasidone; [c] = L'età mediana era di 21,0 anni per il gruppo ziprasidone e di 21,0 anni per il gruppo olanzapina; [d] = Gli anni mediani dall'esordio sono stati 15,0 per il gruppo ziprasidone e 12,0 per il gruppo olanzapina.

(continua)

(segue Tab. I)

Pazienti trattati con olanzapina											
Maschi				Femmine				Totale			
N	Media	DS	*Range*	N	Media	DS	*Range*	N	Media	DS	*Range*
92	36,4	9,6	8-59	41	40,5	9,7	4-58	133	37,6	9,7	8-59
50				25				75			
33				12				45			
2				2				4			
5				2				7			
2				0				2			
92	84,0	19,5	53-152	41	85,3	25,5	49-157	133	84,4	21,4	49-157
92	176,8	6,4	157-193	41	164,4	7,5	142-178	133	172,9	8,8	142-193
								47	14,9		0,0-39,0
								86	13,3		0,0-31,0
								131	23,7	8,1	19-48
								131	14,0	9,6	0-39
									50,7	9,33	
									15,9	3,33	
									10,8	3,65	
									89	16,9	
									22,3	7,15	
									23,5	5,18	
									4,9	0,79	
									5,7	4,94	

Efficacia

Punteggio totale alla BPRS

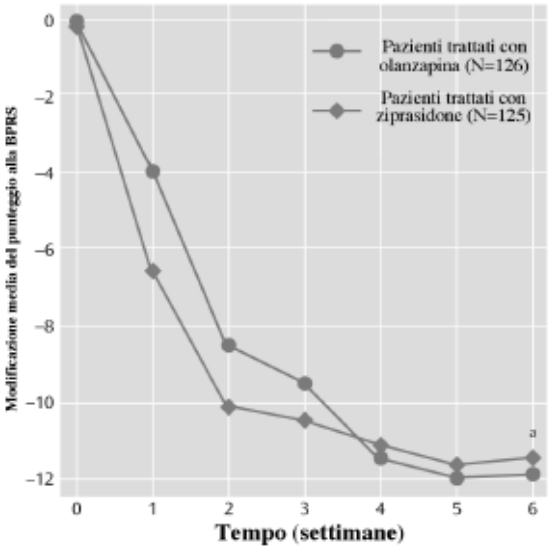
All'inizio dello studio, i punteggi totali BPRS erano simili per i pazienti trattati con olanzapina e per quelli trattati con ziprasidone; entrambi i trattamenti sono risultati associati ad un miglioramento dei punteggi totali BPRS durante le 6 settimane dello studio (Fig. 1), e non vi sono state differenze significative tra i trattamenti all'ultima visita intraospedaliera (p = 0,63, IC al 95% = da -3,46 a 2,13) o all'*endpoint* (p = 0,77, IC al 95% = da -2,36 a 3,18). Questi intervalli di confidenza per le differenze nelle modificazioni medie con i minimi quadrati (ziprasidone meno olanzapina)

Tab. II. Principali motivi per cui i pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo hanno abbandonato uno studio di 6 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato, condotto con ziprasidone e olanzapina. *Primary reasons for discontinuation of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from a 6-week randomized, controlled, double-blind trial of ziprasidone and olanzapine.*

	Pazienti trattati con ziprasidone (N = 136)		Pazienti trattati con olanzapina (N = 133)	
Motivo principale per l'abbandono	N	%	N	%
Tutti[a]	66	48,5	49	36,8
Correlato ai farmaci dello studio	16	11,8	13	9,8
Evento avverso	3	2,2	2	1,5
Dati di laboratorio	1	0,7	0	0,0
Inefficacia	12	8,8	11	8,3
Non correlato ai farmaci dello studio	50	36,8	36	27,1
Evento avverso	7	5,1	2	1,5
Dati di laboratorio	0	0,0	1	0,8
Altri[c]	6	4,4	8	6,0
Fattori correlati al paziente[d]	37	27,2	25	18,8

[a] = p < 0,05 nel confronto tra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier nei due gruppi di trattamento; [b] = p = 0,64 nel confronto tra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier nei due gruppi di trattamento; [c] = Comprende la violazione del protocollo e l'assenza dei criteri di inclusione nello studio; [d] = Comprende il ritiro del consenso e la perdita al follow-up.

Fig. 1. Modificazioni medie, calcolate con il metodo dei minimi quadrati, del punteggio totale alla *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in uno studio di 6 settimane con ziprasidone e olanzapina. *Least squares mean changes in Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) total score in patients with schizophrenia or schizoaffective dsorder in a 6-week trial of ziprasidone and olanzapine.*



[a] = Nessuna differenza significativa tra i gruppi (*last observation carried forward*) (p = 0,77, IC al 95% = da -2,36 a 3,18).

comprendevano il valore zero e sono rimasti entro il margine specificato a priori di 3,5 punti, dimostrando che ziprasidone è stato efficace quanto olanzapina nel migliorare il punteggio totale BPRS. L'analisi *last-observation-carried-forward* condotta in base alle visite, ha indicato un miglioramento progressivo del punteggio totale BPRS con entrambi i trattamenti, senza alcuna differenza significativa tra i gruppi ad eccezione del giorno 7, quando il gruppo ziprasidone ha dimostrato un miglioramento superiore a quello del gruppo olanzapina ($p < 0,008$, ANCOVA). Sessantasei (53%) pazienti trattati con ziprasidone e 71 (56%) trattati con olanzapina hanno dimostrato un miglioramento ≥ 20% tra il basale e l'*endpoint*, 45 (36%) pazienti trattati con ziprasidone e 50 (40%) pazienti trattati con olanzapina hanno dimostrato un miglioramento ≥ 30%, e 26 (21%) pazienti trattati con ziprasidone e 32 (25%) pazienti trattati con olanzapina hanno dimostrato un miglioramento ≥ 40%. I tassi di risposta non sono risultati significativamente differenti tra i gruppi di trattamento. Risultati simili sono stati ottenuti per la popolazione dei *completer*.

Scala di gravità CGI

All'inizio dello studio, i pazienti dei due gruppi di trattamento avevano punteggi basali simili alla scala di gravità CGI ed entrambi i trattamenti hanno determinato un miglioramento nel punteggio della scala di gravità CGI, senza differenze significative tra i gruppi all'ultima visita intraospedaliera (p = 0,74, IC al 95% = da -0,31 a 0,22) o all'*endpoint* (p = 0,95, IC al 95% = da -0,27 a 0,29) (Fig. 2). Gli intervalli di confidenza per le differenze nelle modificazioni medie calcolate con i minimi quadrati (ziprasidone meno olanzapina) dei punteggi della scala di gravità CGI comprendevano lo zero e sono rimasti entro gli 0,35 punti (margini osservati), indicando che ziprasidone è stato efficace quanto olanzapina nel migliorare i punteggi della scala di gravità CGI. L'analisi *last-observation-carried-forward* in base alle visite ha indicato che entrambi i trattamenti hanno migliorato rapidamente il punteggio della scala di gravità CGI, senza differenze significative tra i gruppi ad eccezione del giorno 7, quando il gruppo ziprasidone ha dimostrato un miglioramento superiore a quello del gruppo olanzapina ($p < 0,007$, ANCOVA). Risultati simili sono stati ottenuti per la popolazione dei *completer*.

Punteggio totale alla Positive and Negative Syndrome Scale

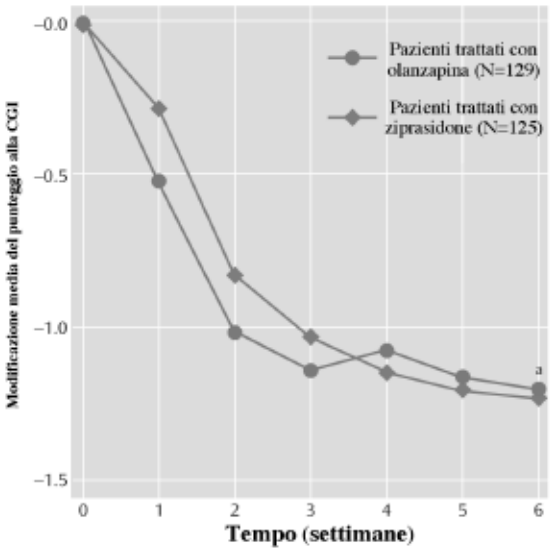
Anche i punteggi basali della *Positive and Negative Syndrome Scale* (punteggi totali, dei sintomi positivi e dei sintomi negativi) erano simili per i due gruppi di trattamento ed entrambi i trattamenti hanno migliorato tutti e tre i punteggi nel corso delle 6 settimane dello studio. Non vi sono state differenze significative tra i trattamenti. Gli intervalli di confidenza al 95% per differenze nelle modificazioni medie calcolate con i minimi quadrati (ziprasidone meno olanzapina) del punteggio totale (IC al 95% = da -5,63 a 3,35 per l'ultima visita intraospedaliera; IC al 95% = da -4,44 a 5,21 all'*endpoint*), che comprendevano lo zero e sono rimasti entro i 6 punti o meno (margini osservati), hanno indicato che ziprasidone è stato efficace quanto olanzapina nel migliorare questo parametro.

L'analisi *last-observation-carried-forward* in base alle visite ha indicato che sia il trattamento con ziprasidone, sia quello con olanzapina, hanno determinato un miglioramento rapido dei punteggi totali, dei sintomi positivi e dei sintomi negativi. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi ad eccezione della settimana 1, quando sono state osservate differenze in favore di ziprasidone nel punteggio totale ($p < 0,03$, ANCOVA) e nel punteggio dei sintomi positivi ($p < 0,03$, ANCOVA).

Punteggio degli item principali e dell'ansia e della depressione alla BPRS

Ziprasidone e olanzapina hanno entrambi migliorato i fattori principali e quelli relativi all'ansia e alla depressione della BPRS. Non vi sono state differenze significative tra i gruppi ziprasidone e olanzapina ad ogni visita o all'*endpoint*.

Fig. 2. Modificazioni medie, calcolate con il metodo dei minimi quadrati, del punteggio alla scala di gravità *Clinical Global Impression* (CGI) in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in uno studio di 6 settimane con ziprasidone e olanzapina. *Least squares mean changes in Clinical Global Impression (CGI) severity scale score in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in a 6-week trial of ziprasidone and olanzapine.*



[a] = Nessuna differenza significativa tra i gruppi (*last observation carried forward*) (p = 0,95, IC al 95% = da -0,27 a 0,29).

Scala di miglioramento CGI
Nei punteggi della scala di miglioramento CGI per l'ultima visita intraospedaliera, il 41,3% dei pazienti del gruppo ziprasidone è stato classificato come molto migliorato e l'11,1% è stato classificato come notevolmente migliorato. All'*endpoint*, il 34,1% dei pazienti del gruppo ziprasidone è stato classificato come molto migliorato e il 15,1% è stato classificato come notevolmente migliorato. Nel gruppo olanzapina, all'ultima visita intraospedaliera, il 43,4% dei pazienti è stato classificato come molto migliorato e il 10,1% è stato classificato come notevolmente migliorato. All'*endpoint*, il 38,8% dei pazienti trattati con olanzapina è stato classificato come molto migliorato e il 17,8% è stato classificato come notevolmente migliorato. Non vi sono state differenze significative tra i gruppi ziprasidone e olanzapina ad ogni visita o all'*endpoint* nei punteggi della scala di miglioramento CGI.

Calgary Depression Scale for Schizophrenia
Miglioramenti dei sintomi depressivi sono stati dimostrati in base ai punteggi alla *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* per entrambi i gruppi, senza differenze significative tra i gruppi (differenze nelle modificazioni medie calcolate con i minimi quadrati [ziprasidone meno olanzapina]: p = 0,78, IC al 95% = da -1,17 a 0,88 per l'ultima visita intraospedaliera; p = 0,38, IC al 95% = da -0,48 a 1,24 per l'*endpoint*). I pazienti in trattamento con ziprasidone sono migliorati rispetto al loro punteggio basale pari a 6,0, di -2,39 punti, e quelli trattati con olanzapina avevano un punteggio basale medio di 5,7 che è diminuito di -2,78 punti all'*endpoint*. Gli intervalli di confidenza al 95% comprendevano lo zero e sono rimasti entro gli 1,5 punti o meno, indicando che ziprasidone è stato efficace quanto olanzapina nel migliorare i punteggi alla *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*.

Sicurezza, tollerabilità e stato di salute

Eventi avversi
Eventi avversi associati al trattamento sono stati segnalati nell'84,6% (115 su 136) dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 71,4% (95 su 133) dei pazienti trattati con olanzapina (Tab. III); il 46,3% (63 su 136) dei pazienti trattati con ziprasidone e il 39,8% (53 su 133) dei pazienti trattati con olanzapina hanno avuto eventi avversi associati al trattamento e che i ricercatori hanno considerato correlati ai farmaci dello studio.

Valutazione dei disturbi motori
All'inizio dello studio, i punteggi alla *Extrapyramidal Symptoms Rating Scale*, alla *Barnes Akathisia Scale* e alla AIMS erano simili per i due gruppi. Non vi sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento all'*endpoint* in alcuno di questi parametri e i punteggi di tali misurazioni sono risultati bassi in entrambi i gruppi. Il punteggio medio per l'*item* della *Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* relativo al parkinsonismo, alla distonia e al comportamento discinetico è diminuito da 2,2 al basale a 1,8 all'*endpoint* nei pazienti trattati con ziprasidone e da 1,8 a 1,4 in quelli trattati con olanzapina (p = 0,49, t test derivato dal metodo ANCOVA). Il punteggio medio alla *Barnes Akathisia Scale* è rimasto invariato al valore di 2,0 nei pazienti trattati con ziprasidone, ed è diminuito da 1,6 a 1,4 in quelli randomizzati al trattamento con olanzapina, ma la differenza tra i gruppi non è stata significativa (p = 0,11, test t derivato dall'ANCOVA). Il punteggio medio totale della AIMS relativo alla valutazione del movimento è diminuito da 1,7 a 1,3 nei pazienti trattati con ziprasidone e da 1,8 a 1,4 in quelli randomizzati al trattamento con olanzapina (p = 0,94, test t derivato dall'ANCOVA).

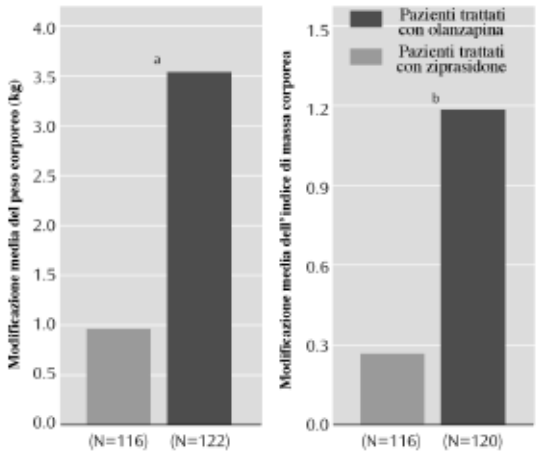
Peso corporeo, indice di massa corporea e parametri vitali
Tra i pazienti per cui erano disponibili i dati basali e finali relativi al peso e all'altezza (116 pazienti nel gruppo ziprasidone e 120 pazienti nel gruppo olanzapina), i valori basali medi del peso corporeo e i valo-

Tab. III. Eventi avversi associati al trattamento in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in uno studio di 6 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato, condotto con ziprasidone e olanzapina, suddivisi per apparato corporeo. *Treatment-emergent adverse events in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in a 6-week randomized, controlled, double-blind trial of ziprasidone and olanzapine, by body system patients receiving.*

	Pazienti trattati con ziprasidone (N = 136)[a]		Pazienti trattati con olanzapina (N = 133)[a]	
Apparato corporeo	N	%	N	%
Intero organismo	52	38,2	39	29,3
App. cardiovascolare	7	5,1	10	7,5
App. digerente	55	40,4	41	30,8
App. endocrino	1	0,7	0	0,0
App. ematico e linfatico	3	2,2	5	3,8
App. metabolico e nutrizionale	5	3,7	14	10,5
App. muscolo-scheletrico	8	5,9	8	6,0
Sistema nervoso	82	60,3	64	48,1
App. respiratorio	24	17,6	16	12,0
Cute e annessi cutanei	14	10,3	10	7,5
Sensi	8	5,9	6	4,5
App. urogenitale	9	6,6	5	3,8

[a] = I pazienti sono stati contati solo una volta per trattamento riguardo agli eventi avversi associati a ciascun apparato corporeo.

Fig. 3. Modificazioni medie, calcolate con il metodo dei minimi quadrati, del Peso Corporeo e dell'Indice di Massa Corporea osservate tra il basale e l'*endpoint* in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in uno studio di 6 settimane con ziprasidone e olanzapina. *Least squares mean changes in body weight and body mass index from baseline to endpoint in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in a 6-week trial of ziprasidone and olanzapine.*



[a] = Differenza significativa tra i gruppi (*last-observation-carried-forward*) ($p < 0,0001$, test t derivato dall'ANCOVA), [b] = Differenza significativa tra i gruppi (*last-observation-carried-forward*) ($p < 0,0005$, test t derivato dall'ANCOVA).

ri basali dell'indice di massa corporea per i due gruppi erano risultati sovrapponibili. Rispetto ai pazienti trattati con ziprasidone, i pazienti trattati con olanzapina hanno mostrato modificazioni significativamente maggiori nel peso ($p < 0,001$, test t derivato dall'ANCOVA) e nell'indice di massa corporea ($p < 0,0005$, test t derivato dall'ANCOVA) (Fig. 3). Vi sono state poche modificazioni clinicamente significative dei parametri vitali associate ai due trattamenti.

Risultati degli esami clinici di laboratorio

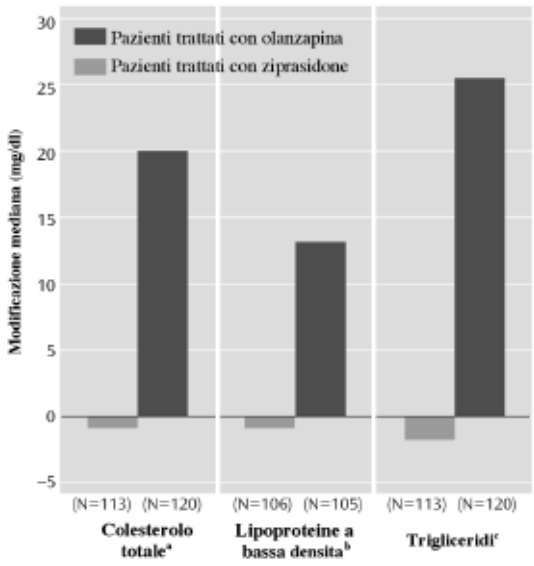
Esami clinici di laboratorio standard

Sessantasei pazienti (58%) su 113 nel gruppo ziprasidone e 80 pazienti (67%) su 119 nel gruppo olanzapina hanno mostrato alterazioni clinicamente significative agli esami di laboratorio quando i risultati sono stati analizzati senza tener conto dell'alterazione iniziale. I valori mediani per la maggior parte dei parametri di laboratorio nei due gruppi di trattamento sono risultati paragonabili e durante lo studio sono state osservate solo modificazioni di scarso significato clinico.

Profilo lipidico sierico

Le modificazioni osservate tra il basale e l'*endpoint* (6 settimane o abbandono precoce) nei valori a digiuno del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi sono riportate nella Figura 4. Nei pa-

Fig. 4. Modificazioni mediane dei livelli di colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità e trigliceridi osservati dal basale all'*endpoint* in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in uno studio di 6 settimane con ziprasidone e olanzapina. *Median changes in total cholesterol, low-density lipoprotein, and triglyceride levels from baseline to endpoint in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in a 6-week trial of ziprasidone and olanzapine.*



[a] = Differenza significativa tra basale ed *endpoint* nei pazienti trattati con olanzapina (p < 0,0001, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati). Differenza significativa tra i gruppi (p < 0,0001, ANCOVA); [b] = Differenza significativa tra basale ed *endpoint* nei pazienti trattati con olanzapina (p < 0,0001, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati). Differenza significativa tra i gruppi (p < 0,0004, ANCOVA); [c] = Differenza significativa tra basale ed *endpoint* nei pazienti trattati con olanzapina (p < 0,0003, test dei ranghi di Wilcoxon per dati appaiati). Differenza significativa tra i gruppi (p < 0,003, ANCOVA).

zienti trattati con olanzapina, vi è stato un aumento mediano di 19,5 mg/dl nel colesterolo totale, rispetto al valore mediano basale di 183,5 mg/dl (p < 0,0001, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati). I pazienti trattati con ziprasidone hanno mostrato una modificazione mediana di -1 mg/dl, rispetto al valore basale mediano di 185,0 mg/dl (p = 0,48, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati). La differenza tra i gruppi riguardo alla modificazione mediana del colesterolo totale è stata significativa (p < 0,0001, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). Il livello di trigliceridi è aumentato di una mediana di 26 mg/dl rispetto ad una mediana basale di 124 mg/dl nel gruppo olanzapina (p = 0,0003, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati), ed è diminuito di una mediana di 2 mg/dl rispetto ad una mediana basale di 123 mg/dl nel gruppo ziprasidone (p = 0,77, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati). La differenza tra i gruppi riguardo alla modificazione mediana del livello di trigliceridi è stata significativa (p < 0,003, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). Il livello di colesterolo LDL è aumentato di una mediana di 13 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 108 mg/dl nel gruppo olanzapina (p < 0,0001, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati) ed è diminuito di una mediana di 1 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 114 mg/dl nel gruppo ziprasidone (p = 0,78, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati); la differenza tra i gruppi riguardo alla modificazione dei valori mediani è stata significativa (p < 0,0004, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). Il livello di omocisteina è diminuito di una mediana di 1,06 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 9,32 mg/dl nel gruppo olanzapina (p < 0,0001, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati) e di una mediana di 0,38 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 8,57 mg/dl nel gruppo ziprasidone (p < 0,002, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati); la differenza tra i gruppi riguardo ai valori mediani è stata significativa (p < 0,005, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). Il livello di apolipoproteina B è aumentato di una mediana di 9,0 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 91,0 mg/dl nel gruppo olanzapina (p < 0,0001, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati) ed è diminuito di una mediana di 3,0 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 97,5 mg/dl nel gruppo ziprasidone (p = 0,17, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati); la differenza tra i gruppi riguardo ai valori mediani è stata significativa (p < 0,0001, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). Nessuno dei due trattamenti ha modificato significativamente i livelli di colesterolo HDL, di apolipoproteina A-I o di lipoproteina (a).

Metabolismo glucidico

Nessuno dei due trattamenti ha influenzato significativamente i livelli di glicemia a digiuno. Per i pazienti trattati con ziprasidone, il livello basale mediano di glucosio era di 92,0 mg/dl e la modificazione mediana è stata di 1,0 mg/dl, rispetto al basale. Per i pazienti trattati con olanzapina, il livello basale mediano di glucosio era di 90,5 mg/dl e la modificazione mediana è stata di 1,0 mg/dl, rispetto al basale. Tuttavia, le valutazioni del metabolismo glucidico hanno dimostrato effetti significativi di olanzapina, ma non di ziprasidone, sull'insulina sierica, sul peptide C e sull'HOMA-IR (log). Nei pazienti trattati con olanzapina, l'insulina sierica a digiuno è aumentata di un valore mediano di 3,30 mU/ml rispetto ad un valore basale mediano di 9,90 mU/ml

($p < 0,0001$, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati), contro un aumento mediano di 0,25 mU/ml rispetto ad un valore basale mediano di 11,75 mU/ml ($p = 0,33$, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati) nei pazienti trattati con ziprasidone. La differenza tra i gruppi riguardo alla modificazione rispetto al basale si è avvicinata alla significatività ($p < 0,051$, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). Il livello di peptide C nei pazienti trattati con olanzapina è aumentato di una mediana di 0,46 mU/ml rispetto ad un valore mediano basale di 2,65 mU/ml ($p < 0,0001$, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati), contro un aumento mediano di 0,16 mU/ml rispetto ad un valore mediano basale di 2,85 mU/ml ($p = 0,29$, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati) nei pazienti trattati con ziprasidone. La differenza tra i gruppi riguardo alla modificazione rispetto al basale non ha raggiunto la significatività ($p = 0,07$, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali). I pazienti trattati con olanzapina hanno mostrato un aumento mediano dell'HOMA-IR (log) di 0,26 rispetto ad un valore basale mediano di 3,66 ($p < 0,0001$, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati), contro un aumento mediano di 0,06 rispetto ad un valore mediano basale di 3,87 ($p = 0,22$, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati) nei pazienti trattati con ziprasidone. Le differenze tra i gruppi riguardo alla modificazione rispetto al basale non hanno raggiunto la significatività ($p = 0,08$, ANCOVA sui ranghi con aggiustamento per i valori basali).

Acido urico

Entrambi i trattamenti sono risultati associati ad un aumento dei livelli di acido urico, ma l'aumento osservato con olanzapina è stato significativamente maggiore di quello rilevato con ziprasidone. L'acido urico è aumentato, rispetto ad un valore basale mediano di 5,50 mg/dl, di una mediana di 0,65 mg/dl nei pazienti trattati con olanzapina, contro un aumento mediano di 0,10 mg/dl rispetto ad un valore mediano basale di 5,40 mg/dl nel gruppo ziprasidone ($p < 0,0001$ e $p < 0,03$, rispettivamente, per i confronti all'interno dei gruppi riguardo alla modificazione rispetto al basale, test dei ranghi segnati di Wilcoxon per dati appaiati; $p < 0,004$ per il confronto tra i gruppi riguardo alla modificazione rispetto al basale, ANCOVA sui ranghi).

Intervallo QTc

La modificazione media rispetto al basale dell'intervallo QTc è stata di 6,08 msec nel gruppo ziprasidone e di 0,52 msec nel gruppo olanzapina ($p < 0,05$, test t a due code), in linea con il profilo noto di ogni composto. Nessun paziente dei due gruppi ha mostrato un intervallo QTc $\geq$ 500 msec.

Discussione

In base alle nostre conoscenze, questo studio randomizzato, in doppio cieco che ha messo a confronto ziprasidone e olanzapina, è il primo ad essere pubblicato. I nostri risultati dimostrano che l'efficacia di ziprasidone è stata paragonabile a quella di olanzapina nel migliorare tutti i parametri inerenti alla psicosi, ai sintomi depressivi e alla gravità della patologia, e che entrambi i farmaci sono stati globalmente ben tollerati.

Un aspetto particolare di questo studio è stata la valutazione esauriente delle modificazioni avvenute nei parametri metabolici nonché nel peso. Ziprasidone ha avuto effetti minimi sul peso e non è risultato associato a modificazioni sfavorevoli dei lipidi ematici o dei parametri di controllo glicemico. Al contrario, olanzapina è apparsa associata a incrementi significativi del peso corporeo, dei lipidi a digiuno, dell'insulina a digiuno e dell'HOMA-IR (log), un indicatore ormai consolidato di insulino-resistenza.

Abbiamo osservato un aumento medio del peso di 3,57 kg nei pazienti trattati con olanzapina. L'aumento di peso osservato con olanzapina è coerente con i risultati di una meta-analisi [2]. Nella popolazione generale l'obesità è un fattore di rischio per la morte dovuta a cardiopatia coronarica [46] e studi epidemiologici più ampi depongono a favore di una possibile relazione lineare tra l'incremento del peso corporeo oltre la norma e la mortalità [47]. L'obesità è anche associata a ipertensione, diabete di tipo II e alcune neoplasie (p. es. cancro della prostata, delle ovaie e del colon) [46].

Nel nostro studio, i pazienti trattati con olanzapina hanno avuto modificazioni mediane dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi che rappresentavano incrementi rispetto al basale rispettivamente di circa il 10, il 13 e il 25%. I livelli elevati di colesterolo LDL sono un fattore di rischio maggiore per cardiopatia coronarica e altre sequele cliniche di aterosclerosi, e la relazione tra colesterolo LDL e rischio di cardiopatia coronarica è continua per tutta la gamma di valori riscontrati negli Stati Uniti [48]. Il rischio di cardiopatia coronarica aumenta con l'aumentare del livello di colesterolo, ma soprattutto quando il livello del colesterolo totale supera 200 mg/dl [49]. Anche l'aumento dei trigliceridi è un fattore di rischio per la cardiopatia coronarica [50]; in una meta-analisi, un aumento di 1 mmol/litro (88,7 mg/dl) nel livello dei trigliceridi è risultato associato ad un incremento del 32% del rischio di cardiopatia coronarica negli uomini e del 76% nelle donne [51]. Olanzapina è apparsa associata a ipertrigliceridemia significativa in altri studi [28 29].

In questo studio, la modificazione mediana dei livelli di insulina osservata nei pazienti trattati con olanzapina ha rappresentato un incremento del 33,7% rispetto

ai valori mediani basali, contro un incremento del 2,9% nei pazienti trattati con ziprasidone. La modificazione mediana dell'HOMA-IR (log) associata a olanzapina ha rappresentato un incremento del 7,4%, contro un incremento dell'1,8% associato a ziprasidone. Nei soggetti non affetti da patologia diabetica, l'aumento delle concentrazioni di insulina in genere riflette l'insulino-resistenza [52]. L'iperinsulinemia e la resistenza all'insulina sono importanti fattori predittivi dello sviluppo del diabete di tipo 2, sia nelle popolazioni a basso rischio, sia in quelle ad alto rischio [53]. Inoltre, in alcuni studi esse sono risultate associate allo sviluppo di cardiopatia coronarica.

Una considerazione importante riguarda il fatto se le differenze osservate nelle modificazioni del peso e dei parametri metabolici siano prolungate o incrementate durante il trattamento a lungo termine. I dati disponibili suggeriscono che modificazioni protratte o aumentate sono possibili. In uno studio a 1 anno, controllato con placebo, ziprasidone ha dimostrato un profilo neutro per quanto riguarda il peso [6]. Incrementi consistenti del peso e dei trigliceridi si protraggono per molto tempo durante il trattamento a lungo termine con olanzapina [28 29 54].

La schizofrenia è associata ad una maggiore tendenza all'obesità e all'iperglicemia o al diabete, indipendentemente dal trattamento [2 55]. Non è ancora chiaro se la schizofrenia o la terapia antipsicotica per la malattia sia associata ad un incremento del rischio di questa sindrome. Il rischio di morte correlato a cardiopatia coronarica è significativamente maggiore nei soggetti con schizofrenia rispetto alla popolazione generale e l'eccesso di mortalità osservato nella schizofrenia è dovuto principalmente a cause naturali, per esempio cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare, piuttosto che al suicidio o ad altre cause non naturali [56]. Per i pazienti con schizofrenia, l'aumento del rischio di eventi coronarici può essere accresciuto da un accesso inadeguato all'assistenza sanitaria non psichiatrica e dalla scarsa aderenza ai trattamenti non psichiatrici [57]. Quindi, gli eventuali effetti sfavorevoli del farmaco sul rischio di malattia cardiovascolare possono essere particolarmente preoccupanti in molti pazienti con schizofrenia.

In questo studio, è stata osservata una modificazione media rispetto al basale nell'intervallo QTc di 6,08 msec nel gruppo ziprasidone, rispetto a 0,52 msec nei pazienti trattati con olanzapina, una differenza statisticamente significativa. Nessun paziente ha mostrato un intervallo QTc ≥ 500 msec durante l'assunzione dei farmaci dello studio. Queste osservazioni sono coerenti con la modificazione di 6-10 msec dimostrata con dosi di ziprasidone di 80-200 mg/die valutate in studi a dosaggio fisso, controllati con placebo [58] e non sono risultate associate ad un eccesso di eventi avversi cardiovascolari.

In questo studio, olanzapina è stata somministrata ad un dosaggio fisso di 5 mg/die ai giorni 1 e 2 e di 10 mg/die ai giorni 3-7. Per il resto dello studio di 6 settimane, è stata somministrata ad un dosaggio flessibile di 5, 10 o 15 mg/die. Questo regime è in linea con le attuali informazioni prescrittive di olanzapina, che consigliano di iniziare con 5 o 10 mg/die per raggiungere una dose finale di 10 mg/die entro alcuni giorni (foglietto illustrativo di Zyprexa [olanzapina], Eli Lilly and Company, Indianapolis, 2001). L'esperienza clinica maturata con un antipsicotico può indicare che la dose consigliata nelle informazioni posologiche non è necessariamente ottimale. Tuttavia, il nostro regime è paragonabile anche con il regime a dosaggio flessibile impiegato nello studio con olanzapina e risperidone pubblicato da Conley e Mahmoud [20], che è iniziato con 10 mg/die di olanzapina nei giorni 1-2, seguiti da 5-10 mg/die nei giorni 3-7, 5-15 mg/die nei giorni 8-14 e 5-20 mg/die nei giorni 15-56. In questo studio di 8 settimane la moda della dose giornaliera media è stata di 12,4 per olanzapina rispetto a 11 mg nel nostro studio. È degno di nota che la dose media finale nello studio di 8 settimane (13,1 mg/die) sia stata quasi identica alla dose media utilizzata dopo 5 settimane nel nostro studio (13 mg/die).

Conclusioni

In questo studio, ziprasidone ha dimostrato un'efficacia equivalente a olanzapina nel controllare i sintomi di schizofrenia, risultando inoltre associato a un'incidenza inferiore di aumento ponderale e ad effetti più favorevoli sul profilo lipidico e su altri parametri metabolici. Sono necessari ulteriori studi controllati per valutare l'efficacia e la tollerabilità di ziprasidone rispetto a olanzapina nel trattamento più a lungo termine e per stabilire se le differenze tra questi farmaci riguardo all'incremento di peso e alle alterazioni dei lipidi e dell'insulina siano prolungate e possano influire sulle condizioni generali di salute.

Bibliografia

1 Stip E. *Novel antipsychotics: issues and controversies: typicality of atypical antipsychotics*. J Psychiatry Neurosci 2000;52:137-53.

2 Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry 1999;156:1686-96.

3 Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M (Ziprasidone Study Group). *Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial*. Neuropsychopharmacology 1999;20:491-505.

4 Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. *Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial*. Psychopharmacology (Berl) 1998;140:173-84.

5 Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP (Ziprasidone Study Group). *Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled multicenter trials*. J Clin Psychopharmacol 2001;21:27-35.

6 Arato M, O'Connor R, Meltzer H. *A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study*. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:207-15.

7 Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K, Wilner KD, Law CG, Ko GN. *An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. J Clin Psychopharmacol 1998;18:296-304.

8 Hirsch S, Kissling W, Bäuml J, Power A, O'Connor R. *A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2002;63:516-23.

9 Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, Zorn SH. *Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile*. Eur J Pharmacol 2001;425:197-201.

10 Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. *The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose*. J Clin Psychiatry 2001;62:347-9.

11 *Briefing Document for Zeldox Capsules (Ziprasidone HCl)*. New York, Pfizer Inc, FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee, July 19, 2000.

12 Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. *Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial*. Psychopharmacology (Berl) 1996;124:159-67.

13 Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. *Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial*. Neuropsychopharmacology 1996;14:111-23.

14 Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. Am J Psychiatry 1997;154:457-65.

15 Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J Clin Psychopharmacol 1997;17:407-18.

16 Beaseley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Tollefson G, Tran P, Blin O, Beuzen J-N. *Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial*. Neuropsychopharmacology 1997;7:125-37.

17 Gomez JC, Crawford AM. *Superior efficacy of olanzapine over haloperidol: analysis of patients with schizophrenia from a multicenter international trial*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 2):6-11.

18 Madhusoodanan S, Brenner R, Suresh P, Concepcion NM, Florita CD, Menon G, Kaur A, Nunez G, Reddy H. *Efficacy and tolerability of olanzapine in elderly patients with psychotic disorders: a prospective study*. Ann Clin Psychiatry 2000;12:11-8.

19 Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM Jr, Potvin JH, Kiesler GM. *Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia*. J Clin Psychiatry 1997;58:205-11.

20 Conley RR, Mahmoud R. *A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2001;158:765-74; correction, 158:1759.

21 Baptista T. *Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management*. Acta Psychiatr Scand 1999;100:3-16.

22 Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. *Atypical antipsychotics, part II: adverse effects, drug interactions, and costs*. Ann Pharmacother 1999;33:210-17.

23 Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *Adverse effects of the atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 12):17-22.

24 Ganguli R. *Weight gain associated with antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 21):21-4.

25 Sachs GS, Guille C. *Weight gain associated with use of psychotropic medications*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl):16-9.

26 Wetterling T, Mussigbrodt HE. *Weight gain: side effect of atypical neuroleptics?* J Clin Psychopharmacol 1999;19:316-21.

27 Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. *Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action*. Gen Hosp Psychiatry 2000;22:224-35.

28 Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. *Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels*. J Clin Psychiatry 1999;60:767-70.

29 Meyer JM. *Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia*. J Clin Psychopharmacol 2001;21:369-74.

30 Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. *Olanzapine-induced glucose dysregulation*. Ann Pharmacother 2000;34:865-67.

31 Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. *Olanzapine-induced diabetes mellitus*. Ann Pharmacother 2001;35:563-65.

32 Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. *New onset diabetes and atypical antipsychotics*. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:25-32.

33 Muench J, Carey M. *Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature*. J Am Board Fam Pract 2001;14:278-82.

34 Mir S, Taylor D. *Atypical antipsychotics and hyperglycaemia*. Int Clin Psychopharmacol 2001;16:63-73.

35 Henderson DC. *Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence?* CNS Drugs 2002;16:77-89.

36 Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry 2002;159:561-66.

37 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull 1987;13:261-76.

[38] Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones B. *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (abstract). Can J Neurol Sci 1980;7:233.

[39] Barnes TRE. *A rating scale for drug-induced akathisia*. Br J Psychiatry 1989;154:672-76.

[40] Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*: Publication ADM 76-338. Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare, 1976, p. 534-7.

[41] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia 1985;28:412-9.

[42] Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H. *Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas*. Diabetes Care 1999;22:818-22.

[43] Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. Diabetes Care 2000;23:57-63.

[44] Blackwelder WC. *"Proving the null hypothesis" in clinical trials*. Control Clin Trials 1982;3:345-53.

[45] *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART)*, 5th Ed. Rockville, Md, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1995.

[46] Pi-Sunyer FX. *The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity*. Obesity Res 2002;10(Suppl 2):97S-104S.

[47] Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. *Body weight and longevity: a reassessment*. JAMA 1987;257:353-8.

[48] *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.

[49] Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group). *Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Arch Intern Med 1992;152:1490-500.

[50] Miller M. *The epidemiology of triglyceride as a coronary artery disease risk factor*. Clin Cardiol 1999;22(Suppl 2):1-6.

[51] Hokanson JE, Austin MA. *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population based prospective studies*. J Cardiovasc Risk 1996;3:213-9.

[52] Laaskso M. *How good a marker is insulin level for insulin resistance?* Am J Epidemiol 1993;137:959-65.

[53] Haffner SM, Miettinen H. *Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease*. Am J Med 1997;103:152-62.

[54] Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. *Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2001;62:92-100.

[55] Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. *The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health*. J Nerv Ment Dis 1999;187:496-502.

[56] Brown S, Inskip H, Barraclough B. *Causes of excess mortality of schizophrenia*. Br J Psychiatry 2000;177:212-7.

[57] Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. M*edical comorbidity in schizophrenia*. Schizophr Bull 1996;22:413-30.

[58] Romano SJ. *Cardiovascular safety profile of ziprasidone: review of clinical development data*. In: 2001 Annual Meeting New Research Program and Abstracts, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001, number 251.

Studio di confronto ziprasidone *vs.* olanzapina: follow-up a sei mesi

Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone vs. *olanzapine in schizophrenia*

G.M. SIMPSON, P. WEIDEN, T. PIGOTT, S. MURRAY, C.O. SIU, S.J. ROMANO

Summary

Objective

The authors' goal was to compare the efficacy and tolerability of 6 months' treatment with flexible-dose ziprasidone and olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.

Method

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores and Clinical Global Impression (CGI) severity scores were obtained for 126 responders to a 6-week acute study of olanzapine and ziprasidone during a blinded 6-month continuation study and optional extension study.

Results

Comparable improvements in BPRS and CGI severity scores were seen with both drugs. Olanzapine produced significant increases from acute-study baseline values in weight and body mass index and within-group increases in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and fasting insulin.
Between-group differences were not significant for lipids and insulin. Mean QTc values at endpoint were 407.1 msec (baseline mean = 406.0 msec) and 394.4 msec (baseline mean = 399.7 msec) for ziprasidone and olanzapine, respectively. No patient had a QTc interval ≥500 msec.

Conclusions

Ziprasidone and olanzapine had comparable long-term efficacy; olanzapine was associated with significant weight gain and metabolic alterations.

Riassunto

Obiettivo

Lo scopo degli Autori è stato quello di mettere a confronto l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento di 6 mesi con ziprasidone e olanzapina a dosaggio flessibile in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo.

Metodo

Sono stati ricavati i punteggi della *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e i punteggi di gravità della *Clinical Global Impression* (CGI) in 126 pazienti responsivi ad un precedente studio in acuto di 6 settimane (olanzapina *vs.* ziprasidone) durante una fase di continuazione di 6 mesi e una di estensione opzionale, entrambe condotti in cieco.

Risultati

Miglioramenti paragonabili nella BPRS e nei punteggi di gravità della CGI sono stati osservati con entrambi i farmaci. Olanzapina ha prodotto aumenti significativi rispetto ai valori basali dello studio in acuto nell'indice di massa corporea e nel peso corporeo e incrementi del colesterolo totale, del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità e dell'insulina a digiuno.
Le differenze tra i gruppi non sono state significative per quanto riguarda i lipidi e l'insulina. I valori medi di QTc all'*endpoint* sono risultati 407,1 msec (media basale = 406,0 msec) e 394,4 msec (media basale = 399,7 msec) per ziprasidone e olanzapina, rispettivamente. Nessun paziente ha mostrato un intervallo QTc ≥ 500 msec.

Conclusioni

Ziprasidone e olanzapina sono risultati paragonabili in termini di efficacia a lungo termine; olanzapina è stata associata ad un incremento ponderale e ad alterazioni metaboliche di entità significativa.

In un precedente nostro studio acuto di 6 settimane su ziprasidone e olanzapina, effettuato su 269 pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo [1], entrambi i farmaci hanno evidenziato un'efficacia paragonabile. Olanzapina, tuttavia, è stata associata a incrementi significativi del peso corporeo, del colesterolo totale, dei trigliceridi, del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità e dell'insulina a digiuno.
I pazienti responsivi dello studio acuto (punteggio di miglioramento alla *Clinical Global Impression* [CGI] ≤ 2 o riduzione ≥ 20% della gravità dei sintomi in base al punteggio totale della *Positive and Negative Syndrome Scale*) sono stati arruolati in uno studio di continuazione multicentrico, in doppio cieco, di 6 mesi, che ha messo a confronto l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di questi agenti come terapia di mantenimento. Una volta portato a termine lo studio di continuazione di 6 mesi, i pazienti hanno potuto optare per uno studio di estensione in cieco della durata massima di 2 anni. I dati ottenuti dallo studio di continuazione e da quello di estensione sono discussi nel presente articolo.

Metodo

I criteri di inclusione per lo studio acuto [1] comprendevano una diagnosi primaria di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo posta in base al DSM-IV. I criteri di arruolamento nello studio di continuazione prevedevano: 1) il completamento del trattamento in doppio cieco di 6 settimane con ziprasidone od olanzapina, 2) un punteggio di miglioramento alla CGI

Reprinted with permission from the American Journal of Psychiatry, "Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone *vs.* olanzapine in schizophrenia", G.M. Simpson et al. Am J Psychiatry 2005;162:1535-8 – © 2005 by American Psychiatric Association.

≤ 2 o una riduzione ≥ 20% nel punteggio totale della *Positive and Negative Syndrome Scale* al termine dello studio acuto; 3) stato di paziente ambulatoriale. Il dosaggio per la fase di continuazione è stato flessibile (ziprasidone, 40, 60 o 80 mg b.i.d.; olanzapina, 5, 10 o 15 mg/die) e basato sul giudizio clinico dei ricercatori.

I parametri primari di efficacia sono stati la classificazione in base alla *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e la valutazione della gravità alla CGI. Altre misure di efficacia hanno incluso la classificazione totale alla *Positive and Negative Syndrome Scale* nonché punteggi delle subscale positiva e negativa e la valutazione alla *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*.
Le valutazioni fondamentali di sicurezza comprendevano: 1) parametri vitali, peso corporeo e indice di massa corporea; esame obiettivo; test clinici di laboratorio ed ECG; 2) valutazioni alla *Extrapyramidal Symptom Rating Scale*, alla *Barnes Rating Scale for Drug-Induced Akathisia* e all'*Abnormal Involuntary Movement Scale*.
I valori basali dello studio in acuto (giorno 0 dello studio di 6 settimane) sono stati utilizzati per valutare il beneficio a lungo termine dei farmaci dello studio nel corso della terapia acuta e di mantenimento, mentre i valori basali dello studio di continuazione di 6 mesi (*endpoint* a 6 settimane dello studio in acuto) sono stati impiegati per valutare il mantenimento della risposta. Sono riportate le variazioni medie dei parametri relativi all'efficacia a lungo termine e ai disturbi di movimento dall'inizio dello studio fino a 6 mesi; i dati sulla sicurezza e la tollerabilità si riferiscono all'ultima osservazione attraverso lo studio di estensione opzionale.
Per le valutazioni relative ai punteggi di gravità CGI e alla BPRS, le analisi totali sono state basate sulla popolazione *intent-to-treat*, utilizzando il metodo *last-observation-carried-forward* (metodo dell'attribuzione dell'ultimo valore osservato ai dati mancanti) e sono state testate utilizzando analisi di covarianza (ANCOVA) (tutti i test sono stati condotti a due code; la significatività è stata fissata a $p \leq 0,05$). Le altre misure di efficacia (punteggi *Positive and Negative Syndrome Scale, Calgary Depression Scale for Schizophfrenia*, fattori derivati dalla BPRS e punteggi della *Positive and Negative Syndrome Scale*), i valori del QTc e i disturbi del movimento, sono stati analizzati mediante l'ANCOVA. L'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per confrontare il tempo di mantenimento della risposta al trattamento nei pazienti che hanno portato a termine 6 settimane dello studio di continuazione con un miglioramento ≥ 20% rispetto all'inizio dello studio acuto nel punteggio totale della *Positive and Negative Syndrome Scale*. Per tutte le analisi di tollerabilità si è fatto riferimento alla visita basale dello studio acuto [1].

Risultati

La distribuzione delle diagnosi (> 60% dei pazienti era affetto da schizofrenia) e la durata della malattia erano paragonabili nei 126 pazienti dello studio di continuazione assegnati a ziprasidone (N = 55) od olanzapina (N = 71). A 6 mesi, i dosaggi medi per ziprasidone e olanzapina sono stati 135,2 mg/die (*range* = 78-162) e 12,6 mg/die (*range* = 5-15), rispettivamente. La durata media dello studio durante tutte le fasi è stata 195 giorni per entrambi i gruppi di trattamento (*range* = 43-814).
I tassi di sospensione del trattamento dai valori basali dello studio acuto fino agli *endpoint* finali dello studio di continuazione e dello studio di estensione opzionale sono risultati simili per i pazienti trattati con ziprasidone (69,1% [N = 38]) od olanzapina (70,4% [N = 50]); tuttavia, solo 5 pazienti (9,1%) trattati con ziprasidone e 6 (8,5%) con olanzapina hanno interrotto per motivi legati ai farmaci dello studio. La *non compliance* dei pazienti (ziprasidone [34,5%, N = 19], olanzapina [26,8%, N = 19]) o eventi avversi considerati non correlati ai farmaci dello studio (ziprasidone [12,7%, N = 7], olanzapina [25,4%, N = 18]) sono stati i motivi principali della sospensione.
A 6 mesi le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier che indicano il tempo fino a un'esacerbazione sintomatica significativa (cioè peggioramento ≥ 20% del punteggio totale alla *Positive and Negative Syndrome Scale* e di un punteggio di gravità CGI ≥ 3) non sono risultate significativamente differenti tra i due gruppi di trattamento ($p = 0,62$, *log-rank test*). I tassi di mantenimento della risposta a 6 mesi sono risultati pari all'85,5% (N = 47) per ziprasidone e all'84,5% (N = 60) per olanzapina.
Entrambi i trattamenti hanno prodotto miglioramenti a lungo termine dai valori basali dello studio acuto all'*endpoint* dello studio di continuazione nei punteggi totali della BPRS, in quelli di gravità CGI, nei punteggi totali della *Positive and Negative Syndrome Scale* e nei punteggi della *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*, come anche nei punteggi delle *subscale* positiva e negativa della *Positive and Negative Syndrome Scale* (n.s. tra gruppi di trattamento). Entrambi i trattamenti hanno anche prodotto miglioramenti prolungati in termini di disturbi di movimento (Tab. I). Alla valutazione a 6 mesi, i punteggi totali medi della *Positive and Negative Syndrome Scale* sono diminuiti dai valori basali dello studio acuto (n.s. per tutti). Si sono registrati incrementi modesti nei punteggi totali della *Positive and Negative Syndrome Scale* rispetto ai valori basali dello studio di continuazione (6ª settimana dello studio acuto) alla

Tab. I. Variazioni rispetto al basale (inizio dello studio acuto di 6 settimane) di alcuni parametri selezionati di efficacia e sicurezza in pazienti trattati con ziprasidone od olanzapina a dosaggio flessibile e per un periodo pari o superiore a 6 mesi[a]. *Changes from baseline (start of 6-week acute study) in selected efficacy and safety measures in patients receiving flexible-dose ziprasidone or olanzapine over 6 months or longer[a].*

	Ziprasidone									
	Studio acuto				Studio di continuazione					
	Basale[b] (N = 107-126)[c]		Variazione a 6 settimane *endpoint*		Valori basali dello studio acuto[b] (N = 2-49)[c]		Variazione a 6 mesi[b]		Studio di estensione: variazione all'*endpoint* finale	
Parametro di efficacia	Media	DS	Media LS	ES	Media	DS	Media LS	ES	Media LS	ES
Punteggio totale *Brief Psychiatric Rating Scale*	51,5	9,5	-11,4	1,1	54,0	13,0	-18,6	2,1	-19,3	2,3
Punteggio di gravità *Clinical Global Impression*	4,9	0,8	-1,2	0,1	5,0	0,8	-1,9	0,2	-2,0	0,2
Punteggio totale *Positive and Negative Syndrome Scale*	90,0	16,6	-19,0	1,9	93,0	19,9	-32,6	3,8	-34,5	4,0
Calgary *Depression Scale for Schizophrenia*	6,0	4,4	-2,4	0,3	6,2	4,4	-2,8	0,7	-3,2	0,7
Punteggio della *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (parkinsonismo, distonia e discinesia)	2,2	3,0	0,4	-0,2	2,0	3,2	-0,4	0,3	-0,9	0,3
Punteggio totale *Barnes Rating Scale for Drug-Induced Akathisia*	2,0	2,7	0,01	0,2	1,8	2,8	-0,2	0,4	-0,6	0,3
Punteggio *Abnormal Involuntary Movement Scale*	1,7	3,2	-0,4	0,2	0,4	0,7	-0,07	0,09	-0,1	0,1

[a] = Tutti i soggetti, metodo *last-observation-carried-forward*. I confronti tra ziprasidone e olanzapina non hanno rivelato differenze significative alla fine dello studio acuto di 6 settimane, alla valutazione a 6 mesi e all'*endpoint* finale; [b] = I valori basali dello studio acuto si riferiscono al giorno 0 dello studio di 6 settimane. Coloro che hanno completato con successo lo studio di 6 settimane sono stati inclusi nello studio di continuazione di 6 mesi. I valori basali dei pazienti dello studio di continuazione corrispondono al basale dello studio acuto di 6 settimane. A 6 mesi, i dosaggi medi di ziprasidone e olanzapina sono stati, rispettivamente, 135,2 mg/die (*range* = 78-162) e 12,6 mg/die (*range* = 5-15). L'intento dello studio di continuazione è stato quello di confrontare l'efficacia a lungo termine di ziprasidone con quella di olanzapina; [c] = Il *range* dei pazienti è esplicitato in quanto il numero di pazienti su cui sono stati valutati i parametri era variabile.

Olanzapina									
Studio acuto				Studio di continuazione					
Basale[b] (N = 114-129)[c]		Variazione a 6 settimane *endpoint*		Valori basali dello studio acuto[b] (N = 57-66)[c]		Variazione a 6 mesi		Studio di estensione: variazione all'*endpoint* finale	
Media	DS	Media LS	ES	Media	DS	Media LS	ES	Media LS	ES
50,7	9,3	-11,8	1,1	52,1	10,8	-20,5	1,8	-19,9	2,0
4,9	0,8	-1,2	0,1	4,9	0,7	-2,0	0,15	-2,0	0,2
89,0	16,9	-19,4	1,9	92,0	17,9	-35,6	3,3	-34,8	3,4
5,7	4,9	-2,8	0,3	6,3	5,6	-3,0	0,6	-3,3	0,6
1,8	2,6	-0,6	0,2	1,8	3,1	-0,7	0,3	-1,2	0,2
1,6	2,5	-0,5	0,2	1,5	2,3	-0,9	0,3	-1,1	0,3
1,8	3,4	-0,4	0,2	0,3	0,8	-0,07	0,07	-0,1	0,1

valutazione a 6 mesi (n.s.), che possono essere attribuiti ai punteggi bassi che entrambi i gruppi di trattamento hanno ottenuto nello studio acuto.
Olanzapina è risultata associata ad aumenti significativi all'interno del gruppo rispetto ai valori basali dello studio acuto nel peso corporeo medio (4,97 kg) ($p < 0,01$) e nell'indice di massa corporea (1,31) ($p < 0,01$) all'*endpoint* dello studio di continuazione; tuttavia, ziprasidone è stato associato a riduzioni significative tra gruppi nel peso (-0,82 kg) ($p = 0,0008$) e nell'indice di massa corporea (-0,59) ($p = 0,002$). Le stime di Kaplan-Meier sulla probabilità di aumento del peso ≥7% dopo il primo dosaggio hanno evidenziato una probabilità di incremento ponderale rapido maggiore con olanzapina che con ziprasidone (rispettivamente, 0,03 *versus* 0,02 al giorno 7, 0,4 *versus* 0,05 al giorno 28 e 0,68 *versus* 0,23 al giorno 154) ($p = 0,001$, *log-rank test*).

Si sono registrati all'interno del gruppo incrementi mediani significativi rispetto al basale dell'insulina (2,0 mU/ml) ($p = 0,003$), del colesterolo totale (13,0 mg/dl) ($p = 0,03$) e del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (17,0 mg/dl) ($p = 0,04$) a digiuno con olanzapina e variazioni non significative corrispondenti con ziprasidone nell'insulina (1,0 mU/ml) ($p = 0,14$), nel colesterolo totale (-1,0 mg/dl) ($p = 0,98$) e nel colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (9,0 mg/dl) ($p = 0,29$) a digiuno. Le modificazioni tra gruppi non sono risultate significative. Olanzapina è stata anche associata ad aumenti mediani significativi rispetto ai valori basali nell'aspartato transaminasi (6,0 U/litro) ($p = 0,0006$) e nell'alanina transaminasi (7,0 U/litro) ($p = 0,002$). Nessuno dei due trattamenti ha avuto effetti significativi sui parametri vitali.
Il QTc medio (correzione di Bazett) all'*endpoint* è stato 407,1 msec in 44 pazienti trattati con ziprasidone e 394,4 msec in 55 pazienti trattati con olanzapina (Tab. II). In particolare, le modificazioni medie del QTc osservate per ziprasidone e olanzapina non sono risultate statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento.
Complessivamente, gli eventi avversi correlati al trattamento (per lo più da lievi a moderati) sono stati rilevati nel 58,2% (N = 32) dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 66,2% (N = 47) dei pazienti trattati con olanzapina, con aumenti del peso osservati solo nel gruppo olanzapina (16,9% [N = 12]). Gli eventi avversi più frequenti correlati al trattamento hanno interessato il sistema nervoso (50,9% [N = 28] e 46,5% [N = 33] per ziprasidone e olanzapina, rispettivamente) e sono stati prevalentemente da lievi a moderati in termini di gravità. Gli eventi avversi a carico dell'apparato digerente sono stati osservati nel 27,3% (N = 15) dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 22,5% (N = 16) dei pazienti trattati con olanzapina; la maggior parte di questi eventi sono risultati lievi, alcuni moderati e nessuno grave. Sono stati osservati più eventi avversi metabolici e nutrizionali nei pazienti trattati con olanzapina che in quelli trattati con ziprasidone (21,8% [N = 12] *vs.* 3,6% [N = 2]). Nessun paziente trattato con ziprasidone e uno con olanzapina ha avuto eventi avversi di tipo cardiovascolare.

Discussione

Nel corso dei 6 mesi, sia olanzapina che ziprasidone hanno controllato in condizioni paragonabili i sintomi della schizofrenia, sono stati generalmente ben tollerati e sono stati associati a miglioramenti nei disturbi del movimento.
Dai valori basali dello studio acuto all'*endpoint* dello studio di continuazione, sono stati osservati aumenti medi significativamente maggiori con olanzapina che con ziprasidone nel peso e nell'indice di massa corporea ed è stata rilevata una maggiore probabilità di un rapido aumento di peso per olanzapina. Incrementi medi significativi all'interno del gruppo rispetto ai valori basali nel colesterolo totale, nel co-

Tab. II. QTc corretto con il metodo di Bazett per 99 pazienti trattati a dosaggi flessibili di ziprasidone od olanzapina[a]. *Bazett-corrected QTc for 99 patients receiving flexible doses of ziprasidone or olanzapine[a].*

	QTc (msec)						
	Ziprasidone (N = 44)			Olanzapina (N = 55)			
Item	Media	DS	Massimo	Media	DS	Massimo	p[b]
Basale	406,0	22,0	437,7	399,7	23,0	449,0	
Endpoint	407,1	22,2	449,2	394,4	23,5	443,8	<0,01[c]
Variazione dal basale all'*endpoint*	1,1	23,9	69,5	-5,3	24,9	59,8	0,20

[a] = Il basale è riferito all'inizio dello studio acuto di 6 settimane; l'*endpoint* è riferito a 6 mesi o più dalla conclusione dello studio acuto, [b] = Basato su test *t* a due campioni che mettono a confronto ziprasidone e olanzapina secondo un'identica ipotesi di varianza. I test di uguaglianza delle varianze non sono risultati significativi ($p > 0,65$); [c] = I valori del QTc osservati all'*endpoint* per ziprasidone e olanzapina non sono risultati statisticamente significativi dopo l'aggiustamento per differenza del basale ($p = 0,15$, analisi della covarianza).

lesterolo delle lipoproteine a bassa densità e nei livelli di insulina a digiuno sono stati anche associati ad olanzapina; variazioni non significative sono state associate a ziprasidone. Gli aumenti di peso, del metabolismo del glucosio e dei lipidi associati a olanzapina durante lo studio acuto si sono mantenuti durante il trattamento a lungo termine.

Questi risultati dello studio di continuazione evidenziano un'efficacia paragonabile, ma differenze di tollerabilità significative tra olanzapina e ziprasidone; queste osservazioni sono compatibili con i risultati dello studio acuto precedente di 6 settimane e con i risultati provenienti da paragoni di tollerabilità, sicurezza ed efficacia a lungo termine con placebo [2] e aloperidolo [3]. I risultati favorevoli di tollerabilità a lungo termine qui riportati per ziprasidone sono compatibili con i risultati ottenuti da uno studio aperto di 6 settimane [4] in cui lo switch da olanzapina a ziprasidone ha diminuito il peso, il colesterolo totale e i trigliceridi. In particolare, differenze tra gruppi negli effetti sul colesterolo totale, sul colesterolo delle lipoproteine a bassa densità, sui trigliceridi e sull'insulina a digiuno tra farmaci dello studio acuto di 6 settimane sono risultate statisticamente significative e hanno favorito ziprasidone, ma non sono state significative nello studio di continuazione, forse a causa della perdita di pazienti valutabili dallo studio acuto (N = 269) a quello di continuazione (N = 126).

Piccoli aumenti del QTc sono stati osservati nei pazienti trattati con ziprasidone e nessun paziente nello studio ha avuto un QTc ≥ 500 msec. Nessun paziente ha accusato disturbi del movimento.
È necessario un ulteriore approfondimento dell'impatto della terapia antipsicotica su indice di massa corporea/peso, profilo lipidico e metabolismo del glucosio per aiutare a chiarire i meccanismi sottostanti alle evidenti differenze correlate ai farmaci.

Bibliografia

1. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. *Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2004;161:1837-47; correction, 2005;162:644.
2. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY (ZEUS Study Group). *A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia*. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:207-15.
3. Hirsch S, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. *A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2002;63:516-23.
4. Weiden PJ, Daniel DG, Simpson G, Romano SJ. *Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:595-600.

Commento

Questi 2 studi clinici pubblicati a distanza di pochi mesi uno dall'altro sull'*American Journal of Psychiatry*, descrivono fasi successive (acuto, continuazione, estensione) di un unico progetto in cui Simpson e collaboratori hanno confrontato per la prima volta "head to head" ziprasidone e olanzapina nel trattamento di pazienti affetti da schizofrenia e/o disturbo schizoaffettivo.
Questo lavoro costituisce una risposta importante alle critiche che spesso vengono (giustamente!) mosse ai trial farmacologici in quanto ritenuti lontani dalla realtà clinica soprattutto per quanto riguarda la lunghezza dei tempi di osservazione. In questo schema a più livelli, invece, i pazienti che avevano risposto positivamente durante una osservazione "acuta" venivano seguiti per un periodo di 6 mesi ulteriori e per alcuni l'osservazione si prolungava per 2 anni addirittura.
Appare evidente che un'osservazione così prolungata nel tempo, pur lontana dalla realtà clinica e terapeutica della malattia schizofrenica, permette di ottenere importanti risposte in termini d'efficacia e tollerabilità dei trattamenti.
Nella prima parte dello studio relativo alla fase acuta della malattia, circa 260 pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a trattamento antipsicotico con ziprasidone e olanzapina a dosaggio flessibile.
Sia ziprasidone (80-160 mg) che olanzapina (5-15 mg) sono stati somministrati ai dosaggi consigliati dalla letteratura. Il protocollo prevedeva la possibilità di utilizzare lorazepam per il controllo dell'insonnia e dell'agitazione e antiparkinsoniani per eventuali sintomi extrapiramidali.
Al termine delle 6 settimane previste per la fase acuta, ziprasidone e olanzapina hanno mostrato un'efficacia clinica pressoché sovrapponibile. Tutte le aree psicopatologiche (sintomi positivi, negativi, depressivi) indagate hanno evidenziato un miglioramento simile fra i due sottocampioni studiati.
Anche la tollerabilità generale ha dato risultati sovrapponibili fra i 2 trattamenti.
Nello specifico non sono state evidenziate differenze significative per quanto attiene ai parametri cardiaci e nessun paziente ha raggiunto nell'intervallo QTc il *cut off point* del maggiore/uguale 500 msec ritenuto critico dalle linee guida cardiologiche.
Le uniche differenze significative nel profilo degli effetti secondari e collaterali hanno riguardato un aumento ponderale statisticamente significativo (in linea con i valori riportati in letteratura) ed un'alterazione dell'assetto lipidico nei pazienti trattati con olanzapina.
Come precedentemente accennato, la relativa brevità dello studio (6 settimane) ha spinto gli autori a cercare conferme relativamente a efficacia e tollerabilità dei trattamenti con una estensione a sei mesi.
I pazienti che avevano mostrato una risposta clinica al trattamento con ziprasidone e olanzapina sono stati inseriti in uno studio multicentrico in doppio cieco per valutare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine degli stessi trattamenti.
Al termine dei 6 mesi di trattamento ambedue i gruppi (55 ziprasidone e 71 olanzapina) hanno mostrato una curva di sopravvivenza pari a circa l'85% dei pazienti inclusi e un miglioramento rispetto al *baseline* in tutte le aree psicopatologiche valutate con BPRS, CGI, *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*.
La tollerabilità dei due trattamenti ha continuato ad essere pressoché sovrapponibile e non sono stati individuati effetti secondari e collaterali statisticamente significativi se si escludonono, come nella fase in acuto dello studio, l'aumento di peso e l'alterazione del profilo lipidico nei pazienti trattati con olanzapina.
Una parte dei pazienti seguiti per 6 mesi sono stati successivamente inseriti in una fase ulteriore della durata di altri 18 mesi, durante la quale sono stati confermati i dati di efficacia e tollerabilità già raccolti nelle precedenti fasi del lungo studio.
Non sono molti i lavori disponibili in letteratura nei quali 2 o più antipsicotici vengono messi a confronto "head to head" per valutarne efficacia e tollerabilità e questo fra ziprasidone e olanzapina rappresenta addirittura il primo in assoluto pubblicato.
Visto che la letteratura è estremamente ricca di lavori destinati ad ampliare esclusivamente i file di registrazione ma che poco portano dal punto di vista della reale informazione clinica, appare importante che inizino ad essere pubblicati lavori così articolati e sicuramente molto più ancorati alla realtà clinica nella quale ci imbattiamo giornalmente.

Switch a ziprasidone: miglioramento degli indicatori dello stato di salute in pazienti schizofrenici ambulatoriali

Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone

P.J. WEIDEN*, D.G. DANIEL**, G. SIMPSON***, S.J. ROMANO ****

Summary

Side effect and health status changes were measured in 3 studies in which outpatients experiencing suboptimal efficacy or tolerability with their current antipsychotic were switched to 6 weeks of open-label ziprasidone. The studies differed only in the patient's prior antipsychotic; 1 study group was on olanzapine (n = 104), a second on risperidone (n = 58), and third on a conventional antipsychotic (n = 108). Baseline and end point health status measures included weight and height, nonfasting cholesterol and triglyceride levels, prolactin levels, and extrapyramidal side effects.

Improvements in health indices and side effects were seen among all 3 groups, but the specific benefits depended on the preswitch antipsychotic. For example, patients switched from olanzapine experienced a mean weight loss of 1.76 kg (P < 0.0001), those switched from risperidone had a lesser reduction in weight (-0.86 kg; P = 0.015), and those switched from conventionals had a nonsignificant increase (+0.27 kg; P = 0.3). Prolactin levels decreased among those switched from risperidone (P < 0.0001) or conventionals (P = 0.05), but not for patients switched from olanzapine. EPS improved among those switched from conventionals P < 0.0001) and to a lesser extent among those switched from risperidone (P < 0.01), but not in those changed from olanzapine (NS). Thus, in these studies, switching to ziprasidone in patients with continuing symptoms or side effects on their current medication was often associated with improved health status indices, lowered prolactin levels, or less EPS, with the magnitude of benefit consistent with the known side-effect profile of the preswitch antipsychotic.

Riassunto

Gli effetti collaterali e le alterazioni dello stato di salute sono stati valutati in 3 studi in cui pazienti ambulatoriali che presentavano un'efficacia o una tollerabilità subottimali con la loro terapia antipsicotica attuale sono stati "switchati" a ziprasidone *open-label* per 6 settimane. Gli studi si differenziavano soltanto per quanto riguardava l'antipsicotico assunto in precedenza dal paziente; un gruppo in studio aveva assunto olanzapina (n = 104), un secondo risperidone (n = 58) e un terzo un antipsicotico convenzionale (n = 108). I parametri dello stato di salute al momento basale ed *endpoint* comprendevano peso e altezza, valori di colesterolo e di trigliceridi non a digiuno, livelli di prolattina ed effetti collaterali extrapiramidali. Miglioramenti negli indici di salute e negli effetti collaterali sono stati osservati in tutti e 3 i gruppi, ma i vantaggi specifici sono dipesi dall'antipsicotico assunto prima dello switch. Per esempio, i pazienti "switchati" da olanzapina presentavano una perdita di peso media di 1,76 kg (P < 0,0001), quelli "switchati" da risperidone presentavano una minor riduzione di peso minore (-0,86 kg; P = 0,015), e quelli "switchati" da antipsicotici convenzionali presentavano un aumento non significativo (+0,27 kg; P = 0,3). I livelli di prolattina si sono ridotti nei pazienti "switchati" da risperidone (P < 0,0001) o antipsicotici convenzionali (P = 0,05), ma non nei pazienti "switchati" da olanzapina. Gli EPS sono migliorati nei pazienti "switchati" dagli antipsicotici convenzionali (P < 0,0001) e in grado minore nei pazienti "switchati" da risperidone (P < 0,01), ma non in quelli "switchati" da olanzapina (NS). Pertanto, in questi studi, lo switch a ziprasidone in pazienti con sintomi continui o effetti collaterali con il farmaco che stavano assumendo è stato spesso associato ad un miglioramento negli indici dello stato di salute, con livelli più bassi di prolattina o minori EPS, e l'entità del beneficio è stata correlata al profilo noto di effetti collaterali dell'antipsicotico assunto primo dello switch.

L'antipsicotico atipico ziprasidone ha mostrato un'efficacia ad ampio spettro in pazienti con esacerbazioni acute di schizofrenia e disturbo schizoaffettivo e bassa incidenza di aumento di peso, incremento della prolattina, effetti collaterali extrapiramidali (*Extrapyramidal Side Effects*, EPS) e ipotensione posturale clinicamente significativi [1–5]. Ciò che rimane da chiarire, tuttavia, è se queste differenze teoriche nei profili di effetti collaterali si traducano in reali differenze cliniche quando i pazienti passano da un farmaco all'altro. Per esempio, non si sa se la "neutralità di peso" di ziprasidone, come osservata negli studi clinici a lungo termine, si traduca in una perdita di peso quando i pazienti passano ad esso da altri farmaci antipsicotici.

Questi studi hanno esaminato le modifiche in vari effetti collaterali comuni osservati con antipsicotici (EPS, aumento di prolattina e peso), le modifiche nei comuni indici di laboratorio dello stato di salute e altri parametri di tollerabilità dopo 6 settimane di terapia con ziprasidone in pazienti ambulatoriali stabili affetti da schizofrenia, che sono "switchati" da un precedente antipsicotico convenzionale, risperidone od olanzapina. I dati sulle modifiche nei sintomi e della gravità globale della malattia in questi studi sono stati pubblicati altrove [6].

Materiali e metodi

Tre studi indipendenti, multicentrici, in aperto di 6 settimane sono stati condotti in pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo. Il disegno e i

This is a translation of the original English version of " Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone", P.J. Weiden et al. J Clin Psychopharmacol 2003;23:595-600, published by the Licensor. The Licensor is not responsible for any errors made during translation. The Licensor does not endorse or recommend any commercial products, services, or equipment. © 2003 by Lippincott Williams & Wilkins.

metodi dello studio, che erano identici nei 3 studi, sono descritti in dettaglio altrove [6]. Gli studi differivano nello specifico farmaco antipsicotico assunto prima dello switch a ziprasidone. In uno studio, i pazienti sono stati "switchati" da un antipsicotico convenzionale a ziprasidone; in un altro i pazienti sono stati "switchati" da olanzapina e in un terzo da risperidone. I pazienti erano eleggibili se, a giudizio del ricercatore, con il farmaco antipsicotico in uso, presentavano sintomi continui, o effetti collaterali persistenti. Tutti i pazienti hanno iniziato con ziprasidone 80 mg/die (40 mg BID) nei giorni 1 e 2, seguiti da un dosaggio flessibile (40-160 mg/die) fino alla sesta settimana. Il farmaco antipsicotico precedente è stato sospeso in uno dei 3 modi seguenti: *sospensione completa* del farmaco antipsicotico precedente il giorno prima di iniziare con ziprasidone; *riduzione immediata della dose*, con una riduzione del 50% del dosaggio del farmaco antipsicotico precedente per la prima settimana di ziprasidone, seguita da sospensione completa nella seconda settimana; o *riduzione ritardata della dose*, in cui l'antipsicotico precedente è stato ridotto del 50% al quarto giorno di assunzione di ziprasidone in aperto e in seguito sospeso entro la seconda settimana di trattamento con ziprasidone.

Questi 3 studi sono stati condotti in centri negli Stati Uniti (lo studio di pazienti trattati con antipsicotici convenzionali in 19 centri, quello di pazienti trattati con olanzapina in 12 centri e quello di pazienti trattati con risperidone in 14 centri). Tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato scritto e in ogni centro è stata ottenuta l'approvazione da un comitato etico.

Tutti i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri principali di inclusione: uomini o donne adulti fra i 18 e i 55 anni; schizofrenia o disturbo schizoaffettivo DSM-IV; pazienti ambulatoriali per ≥ 3 mesi; trattamento con il farmaco antipsicotico in uso entro il 25% del dosaggio consigliato per ≥ 3 mesi, con una risposta almeno parziale (punteggio < 4 alla *Clinical Global Impression of Improvement* [CGI-I] dall'inizio del farmaco antipsicotico attuale); inadeguata risposta o scarsa tollerabilità al farmaco in uso; livello di istruzione pari all'ottava classe. I principali criteri di esclusione comprendevano gravidanza, abuso o dipendenza da sostanze psicoattive, recente non aderenza allo schema terapeutico, sintomi depressivi significativi o tendenze suicide, uso di altre classi di farmaci psicotropi (con eccezione di che agenti anti-EPS), altri attuali disturbi in alto sull'asse I del *DSM* IV non in remissione e refrattarietà nota ai farmaci antipsicotici. La valutazione della gravità della psicopatologia e della malattia globale (cioè PANSS e CGI) è stata condotta dai ricercatori o da assistenti ricercatori esperti.

L'incidenza e la gravità di eventi avversi associati al trattamento sono state registrate per tutta la durata dello studio. I parametri vitali e il peso corporeo sono stati registrati in condizione di base e settimanalmente. I pesi sono stati ottenuti in base alle procedure utilizzate nelle singole sedi (in genere pesando il paziente senza scarpe ma con i vestiti da città). L'altezza è stata registrata in condizione di base, consentendo il calcolo dell'indice di massa corporea attuale e all'*endpoint* (BMI; peso [kg]/altezza[m^2]). Gli effetti collaterali extrapiramidali sono stati valutati al momento basale e all'*endpoint* utilizzando la *Simpson-Angus Scale* per gli effetti collaterali parkinsoniani e la *Barnes Akathisia Scale* per l'acatisia. È stato registrato anche il contemporaneo uso di farmaci anticolinergici.

È stata eseguita una batteria completa di esami di laboratorio metabolici ed endocrinologici allo *screening* e all'*endpoint*. Gli esami comprendevano prolattina sierica, colesterolo totale e trigliceridi non a digiuno e funzionalità epatica. I test di laboratorio sono stati effettuati in ciascuna sede e analizzati in un laboratorio centrale.

La valutazione della tollerabilità negli studi comprendeva la registrazione di eventi avversi e della loro gravità e della sospensione del trattamento dovuta a eventi avversi. Sono stati eseguiti elettrocardiogrammi al momento basale e all'*endpoint*, ed è stato calcolato l'intervallo QT corretto (QT_c) secondo il metodo di Bazett. Gli effetti QT_c rilevanti comprendevano alterazioni medie dell'intervallo e il numero totale di pazienti con intervallo $QT_c \geq 500$ millisecondi.

Le procedure di monitoraggio dello studio comprendevano visite ad intervalli regolari ai centri da parte di controllori provenienti dallo sponsor (Pfizer) o incaricati dallo sponsor, durante le quali tutte le cartelle dei pazienti sono state controllate e confrontate con le fonti originali di documenti per accuratezza e completezza dei dati. Le strutture usate nello studio, compresi i laboratori, sono state periodicamente passate in rassegna. Tutte le istituzioni partecipanti hanno ricevuto un addestramento nella valutazione dei sintomi principali e degli effetti collaterali a un incontro iniziale con i ricercatori ed ogni nuovo membro dell'équipe ha dovuto completare l'addestramento con una videocassetta standardizzata di valutazione del punteggio PANSS.

Il principale obiettivo dell'analisi è stato quello di valutare il miglioramento degli indici dello stato di salute, compresi peso, BMI, profili lipidici non a digiuno (trigliceridi, colesterolo totale), livelli di prolattina ed EPS. L'analisi inferenziale degli effetti del trattamento con ziprasidone su peso, BMI, punteggio alla *Simpson-Angus Scale* e alla *Barnes Akathisia Scale* nelle rispettive popolazioni commutate sottoposte a switch è stata basata sul test di *t* per dati appaiati e intervallo di confidenza al 95% per variazioni medie. Per i parametri lipidici (colesterolo totale, trigliceridi)

e per la prolattina, analisi inferenziali simili sono state basate su test non parametrico sulle modificazioni mediane. Tutte le analisi hanno utilizzato i dati basali e finali ottenuti da tutti i pazienti. In ogni studio, i pazienti sono stati raggruppati in base alle strategie di switch per l'analisi. Tutti i test statistici di significatività sono stati eseguiti contro un'ipotesi alternativa a 2 code con un livello di significatività del 5%. Per modificazioni significative rispetto al basale, sono state calcolate le dimensioni dell'effetto.

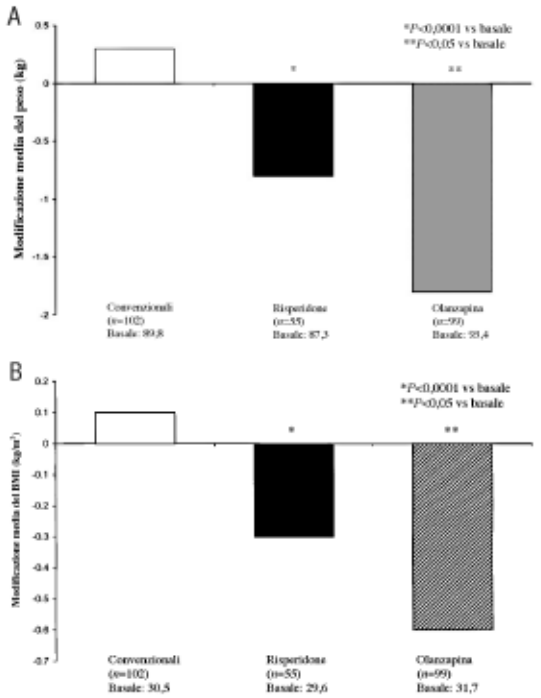
Risultati

Nei 3 studi sono stati arruolati complessivamente 270 pazienti. Le caratteristiche al momento basale e la gravità della psicopatologia erano simili in ciascuno degli studi (Tab. I). Due terzi dei pazienti erano uomini; l'età media variava da 36,4 a 39,4 anni; e circa 3 quarti dei pazienti presentavano diagnosi di schizofrenia. Gli studi sono stati completati dal 72, 79 e 79% di pazienti "switchati" rispettivamente a ziprasidone da antipsicotici convenzionali, olanzapina e risperidone. Solo il 3,7, 3,8 e 1,7% dei pazienti in ciascuno studio, rispettivamente, sono usciti dallo studio a causa di un'insufficiente risposta clinica.
Le dosi di ziprasidone erano simili per ciascuna strategia di switch all'interno di ogni studio ed erano anche simili tra i 3 diversi studi. Complessivamente, la dose media giornaliera di ziprasidone è stata 91 mg (mediana, 80 mg) per i pazienti "switchati" da antipsicotici convenzionali, 90 mg (mediana, 84 mg) per quelli del gruppo "switchati" da olanzapina e 92 mg (mediana, 86 mg) per quelli "switchati" da risperidone. Il peso corporeo medio si è ridotto significativamente nei pazienti "switchati" da olanzapina a ziprasidone (dal basale all'*endpoint*, tutti i soggetti, casi osservati, $P < 0,0001$, dimensione dell'effetto 0,616) (Fig. 1). La perdita media di peso per le donne è stata di 1,85 kg ($P < 0,001$, dimensione dell'effetto 0,611) e per gli uomini di 1,58 kg ($P < 0,001$; dimensione dell'effetto 0,611). Anche il BMI si è ridotto significativamente in questo gruppo (31,7-31,1; $P < 0,0001$, dimensione dell'effetto 0,610) (Fig. 1B). La riduzione nel peso corporeo medio per i pazienti "switchati" a ziprasidone da risperidone è stata di 0,86 kg ($P < 0,02$, dimensione dell'effetto 0,335). All'*endpoint* dello studio, vi è stata una significativa riduzione anche nel BMI (29,6-29,3; $P < 0,02$, dimensione dell'effetto 0,304). Lo switch a ziprasidone da antipsicotici convenzionali ha portato a un aumento del peso corporeo medio di 0,27 kg ($P = 0,3$) e un aumento del BMI medio di 0,08 ($P = 0,3334$). I livelli mediani di trigliceridi e colesterolo (non a digiuno) si sono ridotti significativamente dal basale all'*endpoint* in pazienti "switchati" da olanzapina o risperidone a ziprasidone (tutti i soggetti, casi osservati e *last-observation-carried-forward* [metodo dell'attribuzione dell'ultimo valore osservato ai dati mancanti]) (Figg. 2, 3). Le modificazioni mediane rispetto al basale per i trigliceridi sono state di -50 mg/dl nei pazienti "switchati" da olanzapina ($P < 0,0001$) e di -29 mg/dl in quelli del gruppo "switchati" da risperidone ($P < 0,01$) (Fig. 2). Le rispettive modificazioni mediane nei livelli totali di colesterolo sono state di -17 mg/dl ($P < 0,0001$) per olanzapina e -12 mg/dl ($P < 0,005$) per risperidone (Fig. 3). Complessivamente, i valori totali di colesterolo si sono ridotti nel 76% dei pazienti "switchati" da olanzapina a ziprasidone e nel 72% di quelli da olanzapina risperidone. I livelli me-

Tab. I. Caratteristiche basali dei pazienti. *Baseline patient characteristics.*

	Antipsicotici convenzionali (*N* = 108)	Olanzapina (*N* = 104)	Risperidone (*N* = 58)
Uomini, *n* (%)	72 (67)	65 (63)	40 (69)
Donne, *n* (%)	36 (33)	39 (37)	18 (31)
Età, anno, media (*range*)	39,3 (18-61)	36,0 (19-57)	37,2 (18-61)
Con schizofrenia (%)	74	69	83
Peso, kg, media (*range*)	89,5 (54,9-139,0)	93,42 (49,9-158,9)	87,3 (52,0-139,9)
BMI medio (*range*)	30,5 (20-52)	31,7 (19-57)	29,6 (20-44)
EPS (punteggio totale alla *Simpson-Angus Scale*), media ± DS	2,5 ± 3,1	1,5 ± 2,7	1,6 ± 2,3
Prolattina, ng/ml, media ± DS	27,4 ± 28,1	15,2 ± 11,3	51,0 ± 41,07
Punteggio PANSS totale, media ± DS	67,5 ± 16,3	65,6 ± 16,7	71,0 ± 19,0
CGI-S, media ± DS	3,5 ± 0,74	3,5 ± 0,81	3,7 ± 0,74

Fig. 1. Modificazione del peso corporeo (kg) (A) e del BMI (B) prima e dopo lo switch a ziprasidone (tutti i pazienti, dal basale alla valutazione finale). *Change in body weight (kg) (A) and BMI (B) before and after the switch to ziprasidone (all patients, baseline to final assessment).*



diani di trigliceridi e colesterolo erano ridotti anche nei pazienti "switchati" a ziprasidone dagli antipsicotici convenzionali, ma le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica (Figg. 2, 3).

Fig. 2. Livelli mediani di trigliceridi non a digiuno (mg/dl) prima e dopo lo switch a ziprasidone (tutti i pazienti, dal basale alla valutazione finale). *Median nonfasting triglyceride levels (mg/dL) before and after the switch to ziprasidone (all patients, baseline to final assessment).*

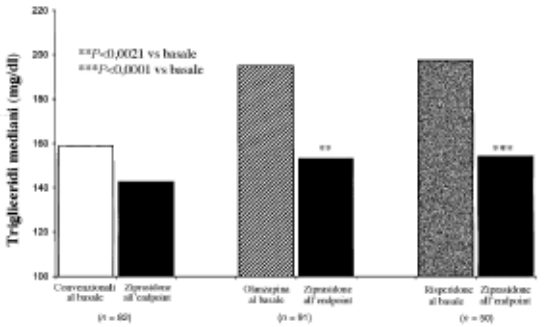


Fig. 3. Livelli mediani di colesterolo non a digiuno (mg/dl) prima e dopo lo switch a ziprasidone (tutti i pazienti, dal basale alla valutazione finale). *Median nonfasting cholesterol levels (mg/dL) before and after the switch to ziprasidone (all patients, baseline to final assessment).*

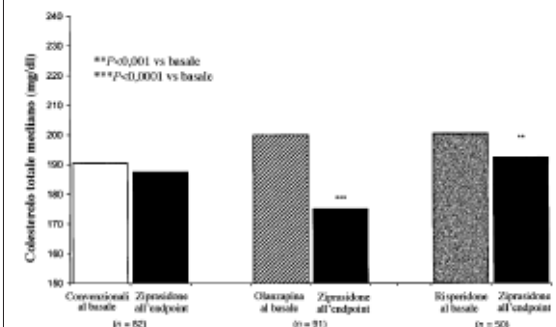
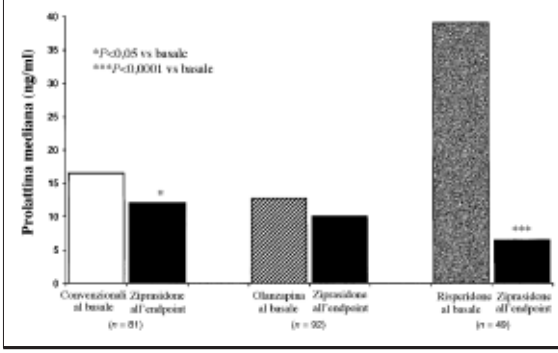


Fig. 4. Livelli medi di prolattina (ng/ml) prima e dopo lo switch a ziprasidone (tutti i pazienti, dal basale alla valutazione finale). *Median prolactin levels (ng/mL) before and after the switch to ziprasidone (all patients, baseline to final assessment).*



Sono state osservate riduzioni significative nei livelli mediani di prolattina nei pazienti "switchati" a ziprasidone da farmaci convenzionali ($P < 0,05$) o da risperidone ($P < 0,0001$) (tutti i soggetti, casi osservati e *last-observation-carried-forward*) (Fig. 4). La riduzione mediana nei livelli di prolattina fra i pazienti "switchati" a ziprasidone da olanzapina non è stata statisticamente significativa ($P = 0,6$).

I valori medi alla *Simpson-Angus Scale* sono migliorati significativamente dopo lo switch da antipsicotici convenzionali (miglioramento del 48%; $P < 0,0001$, dimensione dell'effetto 0,493) o risperidone (miglioramento del 45%; $P < 0,01$, dimensione dell'effetto 0,381). L'uso contemporaneo di farmaci antiparkinsoniani si è ridotto nei pazienti "switchati" da antipsicotici convenzionali (dal 58% dei pazienti al basale al 14,8% dopo 6 settimane) e risperidone (dal 26% all'8,6%).

Gli eventi avversi associati all'uso di ziprasidone più spesso segnalati sono stati insonnia (riferita nel 21-42% dei pazienti), sonnolenza (14-26%), ansia (19-21%), nausea (10-16%), vertigini (5-16%), cefalea (11-14%) e astenia (3-12%). L'insonnia è stato l'effetto collaterale più frequente ed è stato più comune nei pazienti "switchati" da olanzapina. Gli eventi avversi sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata. Le sospensioni della terapia dovute a eventi avversi sono state relativamente poche (11, 6 e 9% dopo switch da antipsicotici convenzionali, olanzapina e risperidone rispettivamente a ziprasidone).
L'analisi dei dati di laboratorio non ha rivelato alcuna caratteristica di anomalie della funzione epatica o ematologiche associate a ziprasidone. Non sono state osservate alterazioni clinicamente rilevanti nei tracciati elettrocardiografici; la modificazione media del QTc dal basale all'*endpoint* è stata di 3,9, 4,4, e 4,9 millisecondi in pazienti "switchati" daagenti convenzionali (media al basale, 387 millisecondi), olanzapina (387 millisecondi) e risperidone (384 millisecondi). Nessun paziente in alcuno studio ha presentato un QTc ≥ 500 millisecondi.

Discussione

Questo studio si focalizza sulle modificazioni negli indici dello stato di salute osservate in 3 identici studi in aperto della durata di 6 settimane con identico disegno sperimentale. Lo switch a ziprasidone da antipsicotici convenzionali, olanzapina o risperidone, è stato associato a un miglioramento di diversi importanti indicatori clinici dello stato di salute. Nei pazienti "switchati" a ziprasidone da olanzapina o risperidone, ci sono state riduzioni significative del peso corporeo, del BMI, dei trigliceridi e del colesterolo totale. Per quelli che sono "switchati" a ziprasidone da antipsicotici convenzionali o risperidone, sono state osservate riduzioni significative dei livelli di prolattina e degli EPS. Le dimensioni dell'effetto per modificazioni del peso dopo passaggio da olanzapina o risperidone, in particolare, erano statisticamente e clinicamente significative. Complessivamente, ziprasidone è stato ben tollerato, con un numero relativamente basso di sospensioni della terapia durante le 6 settimane dello studio. Questi risultati relativi a EPS, peso, profilo lipidico, elevata secrezione di prolattina e generale sicurezza e tollerabilità sono in accordo con i dati provenienti da altri studi su ziprasidone in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo [1 2 4 7].
In un altro studio è stato riportato che i pazienti in tutti e 3 gli studi su switch hanno presentato anche un miglioramento dei sintomi, con significative modificazioni medie nei punteggi PANSS totale e PANSS-derived BPRS [6].

I nostri dati contribuiscono alla definizione del rischio di EPS di ziprasidone rispetto ad antipsicotici convenzionali, olanzapina e risperidone. Nei nostri studi, i punteggi di EPS misurati alla *Simpson-Angus Scale* e alla *Barnes Akathisia Scale* non hanno mostrato variazioni significative con olanzapina, ma i punteggi alla *Simpson-Angus Scale* sono migliorati significativamente dopo lo switch a ziprasidone da antipsicotici convenzionali ($P < 0{,}0001$) o risperidone ($P < 0{,}01$). Precedenti studi clinici a breve termine su ziprasidone hanno suggerito che esso presenta un basso rischio di disturbi del movimento [1 2] e, in particolare, possiede un profilo EPS superiore all'aloperidolo [1 3].

I nostri risultati sulle variazioni del peso sono in accordo con quelli di studi controllati con placebo a breve termine, in cui era stato osservato un modesto aumento di peso (mediana 0,99 kg) o assente nelle 4 settimane di trattamento, a seconda del dosaggio [1 2].
Più recentemente, in uno studio in doppio cieco di 6 settimane su pazienti ricoverati con esacerbazione acuta di schizofrenia, è stato osservato con ziprasidone, somministrato per 6 settimane, un aumento medio di peso di 0,99 kg, un aumento significativamente minore dei 3,51 kg osservati con olanzapina [8]. Quello che gli studi attuali dimostrano è che la somministrazione di ziprasidone può tradursi in una perdita di peso per pazienti che in precedenza hanno assunto antipsicotici con un alto rischio di aumento di peso.
Sono stati pubblicati i dati su modificazioni nel profilo lipidico di pazienti in un centro coinvolto in questi studi [9], e i nostri risultati, riferiti all'intera popolazione studiata, concordano con tali dati. Questi studi non hanno richiesto il digiuno per la valutazione dei lipidi, che è ottimale per rilevare una dislipidemia. Tuttavia, nello studio comparativo di ziprasidone/olanzapina per 6 settimane, sono state osservate differenze significative nelle modificazioni del profilo lipidico a digiuno, con colesterolo totale e colesterolo LDL (*Low-Density Lipoprotein*) e trigliceridi in aumento con olanzapina ma in diminuzione con ziprasidone [9].
Antipsicotici convenzionali e risperidone possono causare un persistente innalzamento della prolattina, ma clozapina, quetiapina e olanzapina provocano un aumento minimo o comunque non prolungato nelle concentrazioni di prolattina [10]. I nostri risultati hanno dimostrato un significativo abbassamento della prolattina sierica nei gruppi che sono "switchati" a ziprasidone da antipsicotici convenzionali e risperidone, ma non nel gruppo "switchati" da olanzapina. Questi risultati sono in accordo con il riscontro che ziprasidone è uno degli antipsicotici atipici "risparmiatori di prolattina".
Il basso tasso di sospensione del trattamento per eventi avversi (6-11%) è in accordo con le osservazioni ottenute in altri studi controllati [1-3]. A dosaggi di 40-160

mg/die, ziprasidone è stato considerato paragonabile al placebo per l'incidenza e la gravità di anomalie nei parametri vitali e nelle valutazioni di laboratorio [1 2].
Sono degni di rilievo tuttavia due specifici eventi avversi. L'insonnia è stata segnalata più frequentemente nei nostri studi rispetto ai precedenti studi con ziprasidone. Questo è in linea con le impressioni informali tra molti dei ricercatori in questo studio che l'insonnia nelle prime settimane di trattamento con ziprasidone fosse un'evenienza piuttosto comune. È interessante che il tasso di insonnia segnalato nei pazienti "switchati" a ziprasidone da olanzapina è stato quasi il doppio di quelli negli altri gruppi di switch. Questo riscontro suggerisce che l'insonnia potrebbe anche essere correlata alla perdita di sedazione che deriva dalla sospensione di olanzapina. L'altro comune evento avverso è stato la nausea, che si è verificata in 29 pazienti (10,7%). Tuttavia, in 26 (9,6%) essa è stata considerata leggera, con 3 casi (1,1%) di nausea "moderata" e nessun caso di nausea "grave".
In questi studi non sono state osservate modificazioni significative nell'elettrocardiogramma. Nessun paziente in alcuno studio ha presentato un $QT_c \geq 500$ millisecondi.
I risultati di questi studi dimostrano che ci sono effetti prevedibili e coerenti sui comuni effetti collaterali e sui parametri di outcome in termini di salute, nello switch di pazienti ambulatoriali stabili a ziprasidone. L'entità di queste modificazioni riflette i profili di effetti collaterali del farmaco antipsicotico assunto in precedenza, nonché quanto si conosce del profilo di effetti collaterali di ziprasidone. Per esempio, le modificazioni nella prolattina pre- e post-switch a ziprasidone sono state totalmente in accordo con quanto si conosce sugli effetti sulla prolattina dei farmaci usati immediatamente prima di ziprasidone; i livelli di prolattina sono scesi bruscamente per i pazienti "switchati" da risperidone o antipsicotici convenzionali, e non per quelli "switchati" da olanzapina. Applicando questo principio alle modifiche del peso e dei lipidi osservate prima e dopo lo switch a ziprasidone, vediamo che si mantiene lo stesso schema. È noto che olanzapina provoca un maggior aumento di peso rispetto a risperidone; risperidone, a sua volta, causa un aumento di peso maggiore degli antipsicotici convenzionali ad elevata potenza [4]. Nei nostri studi, i pazienti "switchati" a ziprasidone da olanzapina hanno perso più peso, quelli "switchati" da risperidone hanno perso una quantità intermedia di peso e in quelli "switchati" da antipsicotici convenzionali il peso è rimasto invariato (cambiamento non significativo). Le implicazioni cliniche di questi riscontri sono forse meglio espresse nella inversione dell'aumento di peso indotto dal farmaco precedente (ovvero, olanzapina o risperidone). La spiegazione alternativa che ziprasidone induca una *perdita di peso*, non spiegherebbe la *perdita di peso differenziale* osservata in questo studio. Inoltre sembra improbabile che queste modificazioni ponderali siano dovute ad altri interventi sul comportamento o all'entusiasmo dell'équipe poiché nessuna di queste ipotesi spiegherebbe la perdita di peso differenziale o i rilievi di laboratorio di specifici effetti di riduzione dei trigliceridi nel gruppo "switchati" da olanzapina.
Un progetto di switching non può sostituire uno studio *head-to-head* che confronti l'efficacia o la tollerabilità di 2 farmaci antipsicotici; dai nostri studi non può essere dedotto che ziprasidone sia superiore ai farmaci antipsicotici assunti dai pazienti in precedenza per quanto riguarda i parametri di stato di salute studiati. I pazienti in questi studi sono stati selezionati espressamente per avere avuto risultati *non* particolarmente soddisfacenti con i protocolli che seguivano, in termini di sintomi o effetti collaterali. Questo tipo di bias di selezione influenza negativamente la valutazione al basale per quanto riguarda il farmaco precedente e probabilmente a favore del farmaco a cui vengono "switchati" i pazienti.
Ciò nonostante, i nostri rilievi possono avere implicazioni importanti per la selezione di farmaci in alcuni pazienti con schizofrenia. Nei pazienti "switchati" da antipsicotici convenzionali, olanzapina o risperidone a causa di una efficacia non ottimale o un'intolleranza, il trattamento con ziprasidone a breve termine si è rivelato ben tollerato e in grado di produrre un significativo miglioramento in molti significativi indici dello stato di salute. Benché preliminari, questi dati sono incoraggianti. Essi sono anche in accordo con il profilo farmacologico e clinico di ziprasidone. Una miglior tollerabilità può portare a una maggiore accettazione da parte del paziente del farmaco antipsicotico e a una migliore *compliance* alla terapia. Per questo motivo, le possibili differenze degli effetti a lungo termine di nuovi farmaci su fattori di rischio associati allo stato fisico di salute meritano un'ulteriore valutazione in studi controllati più ampi con confronto con un farmaco attivo.

Ringraziamenti
Questi studi sono stati finanziati da Pfizer, New York, NY.

Bibliografia

1 Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, et al, for the Ziprasidone Study Group. *Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo controlled trial*. Neuropsychopharmacology. 1999;20:491-505.

2 Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al. *Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial*. Psychopharmacology (Berl) 1998;140:173-84.

3 Goff DC, Posever T, Herz L, et al. *An exploratory haloperi-*

dol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol 1998;18:296-304.

4 Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry 1999;156:1686-96.

5 Tandon R, Berti C. *Therapeutic benefits of ziprasidone: an update of clinical trials experience*. Adv Preclin Clin Psychiatry 2000;2:1-19.

6 Weiden P, Simpson G, Potkin S, et al. *Switching to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in stable outpatients with schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2003;64:580-8.

7 Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, et al. *The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose*. J Clin Psychiatry 2001;62:347-9.

8 Simpson G, Romano, SJ, Horne RL, et al. *Ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia: results of a double-blind trial*. Presented at: 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 5-10, 2001; New Orleans, LA.

9 Glick I, Romano SJ, Simpson G, et al. *Insulin resistance in olanzapine- and ziprasidone-treated patients: results of a double blind, controlled, 6-week trial*. Presented at: 154th Annual Meeting of the American Psychiatry Association; May 5-10, 2001; New Orleans, LA.

10 Dickson RA, Glazer WM. *Neuroleptic-induced hyperprolactinemia*. Schizophr Res. 1999;35(Suppl):S75-S86.

Commento

In psichiatria il fenomeno dello switch terapeutico costituisce un'evenienza clinica piuttosto frequente. La sostituzione di una molecola scarsamente efficace o gravata di effetti secondari e collaterali poco sopportabili da parte del paziente con un'altra può però comportare problemi di gestione.

Il diverso profilo recettoriale delle molecole antipsicotiche normalmente utilizzate (tipici o atipici) deve infatti essere sempre tenuto presente per evitare l'insorgenza di situazioni cliniche (grave sedazione, improvvisa riattivaziona psicotica, rimbalzo colinergico) inaspettate e difficili da gestire.

I protocolli di gestione dello switch non possono essere realizzati aprioristicamente ma devono prendere in considerazione l'attività recettoriale del farmaco che va sospeso e quella del farmaco introdotto ex-novo. Solo alla luce di questi dati è possibile stabilire una rigorosa titolazione, eventualmente una sovrapposizione fra molecole e infine la sospensione di un trattamento e l'introduzione dell'altro.

In questo studio sono stati messi a confronto i dati relativi a tre trial nei quali pazienti precedentemente trattati con olanzapina, aloperidolo e neurolettici convenzionali, erano stati inseriti in un protocollo che prevedeva la somministrazione di ziprasidone in conseguenza di inefficacia o scarsa tollerabilità.

Alla luce dell'introduzione appare interessante soffermarsi sulle modalità di passaggio da un trattamento all'altro.

Una modalità aveva previsto la sospensione completa del vecchio farmaco il giorno precedente la somministrazione dello ziprasidone; la seconda modalità si era realizzata attraverso la sospensione di solo il 50% del vecchio farmaco durante la prima settimana di somministrazione dello ziprasidone e sospensione totale all'inizio della seconda settimana; nella terza modalità il vecchio farmaco era stato diminuito del 50% solo al quarto giorno di co-somministrazione dello ziprasidone e poi sospeso totalmente all'inizio della seconda settimana.

Appare interessante dal punto di vista della gestione clinica che tutte e tre le modalità si sono dimostrate efficaci nel gestire lo switch.

I pazienti arruolati nei tre studi erano stati 270 ed il dosaggio medio di ziprasidone pari a circa 90 mg (91, 90, 92 mg rispettivamente nei pazienti "switchati" da neurolettici, olanzapina e risperidone) (*range* 40-160 mg/die). Più del 70% dei pazienti trasferiti a ziprasidone hanno terminato lo studio in aperto di 6 settimane e soltanto una percentuale oscillante fra il 2 e il 3% ha sospeso il trattamento per scarsa/nulla efficacia.

I risultati dello studio hanno messo in evidenza che il passaggio da una terapia a base di olanzapina, risperidone o neurolettici (in conseguenza di effetti collaterali o scarsa efficacia clinica) realizzata attraverso una delle modalità sopradescritte, era accompagnato da un miglioramento in molti dei marker che costituiscono lo "stato di salute" del paziente. I pazienti in terapia con ziprasidone ottenevano un miglioramento clinico comprovato dalla riduzione dei punteggi della PANSS e manifestavano una maggiore tollerabilità alla terapia. Vi era infatti una riduzione evidente di EPS, dei livelli di prolattina, del peso e un miglioramento del profilo lipidico. Appare importante riferire che nessun paziente aveva evidenziato cambiamenti significativi all'EEG e che in nessun caso c'era stato un allungamento del tratto QTc $\geq$ 500 msecondi che viene considerato un livello di guardia.

Questi dati sembrano confermare che ziprasidone, fra l'altro, può rappresentare una valida alternativa nelle situazioni in cui esista la necessità, per inefficacia o scarsa tollerabilità, di sospendere un trattamento in atto e attivare una nuova terapia antipsicotica.