

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E SANITA' PUBBLICA

SEZIONE DI PSICHIATRIA E PSICOLOGIA CLINICA

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE PSICHIATRICHE - XXI CICLO

TESI DI DOTTORATO

**La percezione soggettiva della tollerabilità dei
trattamenti antipsicotici nei soggetti con
schizofrenia: uno studio clinico controllato
randomizzato**

Supervisor:

Dottorando:

Dr. Corrado Barbui

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica
Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica
Università di Verona

Dr. Antonio Veronese

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica
Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica
Università di Verona

Coordinatore

Prof. Carlo Alberto Marzi
Scienze Neurologiche e della Visione
Università di Verona

ANNO ACCADEMICO 2008-2009

INDICE

1. Introduzione.....	4
2. Letteratura.....	5
2.1 La schizofrenia.....	5
2.2 Revisione sistematiche sulle politerapie.....	7
2.3 Augmentation Clozapina-Aloperidolo.....	9
2.4 Augmentation Clozapina-Aripripazolo.....	9
2.5 La percezione della tollerabilità dei trattamenti antipsicotici.....	11
3. Obiettivi dello studio.....	13
4. Metodi.....	13
4.1.1. Disegno dello studio CHAT.....	13
4.1.2 Criteri di inclusione nello studio.....	15
4.1.3 Indicatore di esito primario.....	17
4.1.4 Indicatori di esito secondario.....	18
4.1.5 Baseline Assessment.....	19
4.1.6 Follow-up assessments.....	19
4.1.7 Trattamenti farmacologici.....	19
4.1.8 Eventuali trattamenti concomitanti.....	20
4.1.9 Randomizzazione e Analisi Statistica.....	20
4.1.10 Potere dello studio.....	21
4.1.11 Altre caratteristiche dello studio.....	22
4.2.1 Indicatore di esito primario della tesi.....	23
4.2.2 Variabili.....	23
4.2.3 Analisi statistiche.....	24
4.2.4 Validazione della LUNSERS: test-retest.....	25
5. Risultati.....	26
5.1 Caratteristiche dei centri partecipanti.....	26
5.2 Caratteristiche socio-demografiche dei soggetti inclusi.....	27
5.2.1 Caratteristiche suddivise fra coorte randomizzata ed osservazionale.....	31
5.2.2 Caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi.....	33

5.3 Risultati dell'analisi univariata.....	39
5.4 Risultati dell'analisi multivariata sul punteggio totale della LUNSERS.....	40
5.5 Risultati dell'analisi multivariata alle sottoscale della LUNSERS.....	41
5.6 Affidabilità test-retest della LUNSERS.....	45
5.6.1 Test-retest sui singoli items.....	45
5.6.2 Accordo sullo score totale.....	47
6. Discussione.....	49
7. Bibliografia.....	51
8. Appendice.....	59

1. INTRODUZIONE

La schizofrenia è una grave patologia psichiatrica nella quale la maggior parte dei pazienti richiede un trattamento antipsicotico a lungo termine. Sebbene il trattamento antipsicotico si sia rivelato molto utile nel migliorare la sintomatologia della malattia, esso procura al paziente gravi effetti collaterali, che determinano bassa tollerabilità e di conseguenza bassa aderenza al trattamento.

Negli ultimi 10 anni, un aspetto che ha acquisito un'importanza crescente nella valutazione della efficacia e tollerabilità dei trattamenti farmacologici è il punto di vista del paziente e, in particolar modo, la percezione soggettiva che egli ha della tollerabilità del trattamento.

Nel trattamento della schizofrenia appare molto rilevante valutare come i pazienti che non rispondono ai trattamenti in monoterapia (pazienti resistenti) percepiscono i trattamenti in politerapia, somministrati spesso a lungo termine e gravati da importanti effetti collaterali. Lo studio utilizzerà la metodologia dello studio clinico controllato, randomizzato, pragmatico e multicentrico, realizzato a livello nazionale. verranno analizzati i risultati al terzo mese dello studio CHAT (Clozapine Haloperidol Aripiprazole Trial), studio sperimentale coordinato dal Centro OMS di Ricerca sulla Salute Mentale dell'Università di Verona.

Nella presente tesi si andrà a valutare quanto la percezione soggettiva della tollerabilità al trattamento possa essere predetta da varie caratteristiche. Per valutare la percezione soggettiva della tollerabilità dei trattamenti con antipsicotici si farà uso di una scala di autovalutazione denominata Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS). Su di essa verrà anche effettuato un test-retest per valutare la stabilità dei punteggi ottenuti.

2. LETTERATURA

2.1 La schizofrenia

La schizofrenia è una malattia caratterizzata da sintomi positivi, quali allucinazioni uditive, deliri e disturbi del pensiero e da sintomi negativi, quali mancanza di motivazioni, trascuratezza e riduzione dell'affettività (Andreasen, 1995).

L'insorgenza dei sintomi avviene tipicamente nei giovani adulti (età media 25 anni) e compare più precocemente negli uomini che nelle donne. Nel mondo la prevalenza è compresa tra 2 e 4/1000. Un soggetto su cento svilupperà manifestazioni di schizofrenia nel corso della vita (Cannon & Jones, 1996; Jablensky et al., 1992). I fattori di rischio comprendono una storia familiare (sebbene non sia stato identificato alcun gene specifico); complicanze ostetriche; difficoltà di sviluppo; infezioni del sistema nervoso centrale nell'infanzia; utilizzo di cannabis; esperienze di vita particolarmente forti. Non sono chiari né il contributo preciso di questi fattori né le modalità attraverso le quali essi possono interagire portando all'insorgenza della malattia (Cannon & Jones, 1996). Circa tre quarti dei soggetti soffrono di recidive ripetute e disabilità continua sebbene gli esiti fossero peggiori nelle epoche precedenti la comparsa dei trattamenti (Hegarty et al., 1994).

L'esito può essere peggiore nei casi con insorgenza insidiosa e ritardo nel trattamento iniziale, isolamento sociale o problematiche familiari, nei soggetti che vivono nei paesi industrializzati, negli uomini e nei soggetti con storia di abuso di sostanze (Jablensky et al., 1992).

Il trattamento farmacologico ha generalmente successo nel controllo dei sintomi positivi ma fino ad un terzo dei soggetti non ottiene benefici significativi; inoltre i sintomi negativi sono notoriamente difficili da trattare. Circa la metà dei soggetti affetti da schizofrenia non ha una buona aderenza al trattamento a breve termine. Questo problema è ancora più serio per i trattamenti a lungo termine (Johnstone, 1993). Gli antipsicotici sono largamente utilizzati nel trattamento della schizofrenia, per la provata efficacia nella riduzione dei sintomi positivi, e perché possono anche

ridurre il numero e la lunghezza delle ospedalizzazioni (Jolley et al., 1990). Sebbene siano considerati un trattamento stabile e duraturo nel produrre miglioramento negli esiti della malattia (Chen, 1991; Hirsh et al., 1996), purtroppo producono anche un'ampia quantità di effetti collaterali, che impattano sulla qualità della vita del paziente e possono essere addirittura peggiori degli stessi sintomi della malattia (Keks 1996; Finn et al., 1990).

Gli effetti collaterali includono: parkinsonismo (rigidità, tremore, bradicinesia), distonie acute (spasmi muscolari prolungati), acatisia (sensazione soggettiva di agitazione), discinesia tardiva (movimenti involontari della lingua e dei muscoli del volto, più comune nel sesso femminile), aumento di peso, sedazione, ipotensione, ginecomastia, galattorea, diminuzione della libido, leucopenia, agranulocitosi, ittero, aumento degli enzimi epatici, eruzioni cutanee. Gli effetti collaterali possono causare problemi nei rapporti interpersonali (Michaels & Mumford, 1989), possono causare lesioni per cadute come l'ipotensione posturale nelle persone anziane (Littrell, 1996), possono essere emotivamente molto stressanti come l'aumento di peso (Wade & Weir, 1995).

Si è reso presto evidente che una frazione compresa tra un quinto e un terzo di coloro che ricevono tali farmaci non trae alcun beneficio dal trattamento (Conley & Kelly, 2001), delineando una tipologia di pazienti, definiti "resistenti" o "refrattari", di difficile gestione clinica. Allo stato attuale, la terapia di scelta per questi casi è la clozapina, grazie alla quale una quota rilevante di questi pazienti ottiene un buon compenso psicopatologico (Kane *et al.*, 1988; Rosenheck *et al.*, 1997).

La clozapina, uno dei primi antipsicotici atipici (o di nuova generazione), esercita una modesta attività sui recettori D1 e D2, presenta un'azione antagonista sui recettori 5-HT₂, e mostra affinità per i recettori adrenergici, colinergici e istaminergici. È un farmaco di grande utilità, sia in termini di controllo dei sintomi psicotici che di profilo di effetti collaterali neurologici (in particolare, si associa ad una bassa incidenza di sintomi extrapiramidali). Tuttavia, effetti collaterali quali sedazione, scialorrea, aumento di peso, riduzione della soglia convulsiva e, soprattutto, effetti

collaterali ematologici, tra cui l'agranulocitosi è certamente la più temibile (Alvir *et al.*, 1993), ne limitano la prescrizione e possono essere causa di intolleranza o scarsa aderenza alla terapia. Inoltre, il 40-70% dei pazienti trattati in monoterapia con clozapina, nonostante migliori dal punto di vista psicopatologico e del funzionamento globale, continua a manifestare sintomi psicotici positivi (deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa e concettuale), sintomi negativi e deficit cognitivi (Kane *et al.*, 1988; Rosenheck *et al.*, 1997).

In questa categoria di pazienti di difficile gestione clinica, è entrato nell'uso della pratica clinica il ricorso a strategie di *augmentation* tra clozapina e altri farmaci (più spesso antipsicotici, di vecchia e nuova generazione, ma anche antidepressivi, stabilizzatori dell'umore e agonisti del recettore glutammatergico) allo scopo di ottimizzare l'efficacia e/o la tollerabilità della clozapina.

Più in generale, il ricorso alle politerapie antipsicotiche, ossia alla contemporanea somministrazione di due o più farmaci antipsicotici, è piuttosto frequente, nonostante le conoscenze sull'efficacia e la tollerabilità di questa strategia di trattamento siano ad oggi piuttosto limitate e derivino da studi osservazionali e da case-reports più che da studi sperimentali (Sernyak & Rosenheck, 2004; Ananth, 2005; Ganguly *et al.*, 2004; Magliano *et al.*, 2004; Barbui *et al.*, 2005).

2.2 Revisioni sistematiche sulle politerapie

Le più recenti revisioni sistematiche sull'argomento sono fondamentalmente cinque:

- la revisione di Freudenreich (Freudenreich *et al.*, 2002):

Freudenreich e collaboratori (2002), descrivono due studi sperimentali controllati (RCT), sei in aperto (OPT) ed uno retrospettivo (RCR), per un totale di 147 pazienti analizzati. Le combinazioni studiate comprendono: l'associazione clozapina-sulpiride e clozapina-clorpromazina (studiate in condizioni sperimentali); l'associazione clozapina-risperidone, clozapina-loxapine, olanzapina-sulpiride e olanzapina-risperidone, analizzate in studi in aperto; infine, l'associazione clozapina-pimozide, presentata in uno studio retrospettivo.

- la revisione di Remington (Remington *et al.*,2005):

in questa revisione vengono descritti gli studi sperimentali in doppio cieco condotti su pazienti non responder alla clozapina, trattati in augmentation con altri farmaci antipsicotici, farmaci antidepressivi (fluoxetina e mirtazapina), stabilizzatori dell'umore (litio, lamotrigina), agenti glutammatergici (glicina, serina, cicloserina, CX-516).

- la revisione di Kontaxakis (Kontaxakis *et al.*,2005):

Kontaxakis e gli altri autori dello studio (2005), prendono in esame gli studi clinici controllati, pubblicati tra il 1980 e il 2004, che hanno come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità dei farmaci usati in augmentation con clozapina per il trattamento di pazienti con diagnosi di schizofrenia o di disturbo schizoaffettivo resistente alla monoterapia con clozapina. Dopo aver selezionato i trials, sulla base del rigore metodologico e dei parametri clinici e farmacologici presi in considerazione in ciascuno di questi, ne vengono presentati 11, per un totale di 270 pazienti, tutti in doppio cieco e confrontati con placebo. I farmaci impiegati in augmentation con clozapina sono: sulpiride, litio, lamotrigina, fluoxetina, glicina, D-serina, D-cicloserina ed etil-eicosapentanoato (E-EPA).

- la revisione di Mouaffak (Mouaffak *et al.*, 2006):

Mouaffak e collaboratori (2006) prendono in considerazione la letteratura disponibile su efficacia e tollerabilità della clozapina in augmentation con altri farmaci antipsicotici, pubblicata dal 1978 (anno della introduzione in commercio della clozapina) al mese di dicembre 2005.

- la revisione di Barbui (Barbui *et al.*, 2009):

Barbui e collaboratori prendono in esame 14 studi clinici controllati su strategie di augmentation di clozapina, concludendo che le evidenze dell'efficacia di un secondo antipsicotico insieme alla clozapina siano di modesto o assente beneficio.

2.3 Augmentation Clozapina-Aloperidolo

Sono attualmente disponibili pochissimi dati in letteratura su tale associazione, nonostante rappresenti una delle strategie più utilizzate nella pratica clinica. Ricordiamo lo studio di Rajarethinam e collaboratori (2003), condotto su 3 pazienti a cui, per otto settimane, viene somministrato, in aggiunta a clozapina, aloperidolo alla dose di 2 mg/die (n=1), aloperidolo decanoato 50 mg/1 volta al mese (n=1) e flufenazina decanoato 50 mg/1 volta al mese (n=1). In tutti i pazienti si evidenzia una riduzione del punteggio alla BPRS.

2.4 Augmentation Clozapina-Aripiprazolo

Negli ultimi anni si è ipotizzato che l'aripiprazolo potesse svolgere un effetto sinergico alla clozapina (Lim *et al.*, 2004; Ziegenbein *et al.*, 2005). Da un punto di vista farmacodinamico, l'associazione sembra produrre un maggiore effetto antagonistico sui recettori D2 nell'area mesolimbica, con una ricaduta positiva in termini di efficacia antipsicotica.

Tale associazione è stata fino ad ora poco studiata: a parte alcuni case-reports (Rocha *et al.*, 2006), in cui l'associazione aripiprazolo-clozapina sembra migliore, in termini di efficacia e tollerabilità, della monoterapia con clozapina, ricordiamo lo studio di Henderson e collaboratori (2006): studio in aperto condotto su 10 pazienti con diagnosi di schizofrenia, non responsivi alla monoterapia con clozapina (effettuata da almeno un anno, e da un mese a dosi stabili).

Aripiprazolo viene aggiunto alla dose di 15 mg per 4 settimane, successivamente incrementato a 30 mg (se clinicamente indicato) fino alla sesta settimana.

Obiettivo dello studio è valutare, a sei settimane, l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione tra clozapina e aripiprazolo; le misure di esito sono: il peso corporeo, il profilo lipidico e glucidico e i punteggi alle scale per la valutazione dei sintomi, degli effetti indesiderati, del funzionamento e qualità di vita.

Alla fine dello studio i risultati suggeriscono che l'associazione clozapina-aripiprazolo non modifica le condizioni cliniche dei pazienti rispetto alla monoterapia

con clozapina (solo in due pazienti si osserva un aumento della sintomatologia ansiosa, attribuibile all'azione attivante dell'aripirazolo o a contemporanei *life events* verificatesi nella storia di tali soggetti). La combinazione tra i due farmaci si associa a riduzione del peso corporeo, accompagnato da riduzione del colesterolo totale e dei trigliceridi. Meno forti le evidenze a favore di un miglioramento del profilo glucidico. Tra i meccanismi implicati nella riduzione del peso corporeo si ipotizzano: la bassa attività istaminergica dell'aripirazolo (a differenza della clozapina) e l'azione agonista dell'aripirazolo (in contrapposizione all'azione antagonista della clozapina) sui recettori R2C della serotonina, implicati nel controllo dell'appetito.

Al contrario, nello studio di Mitsonis e collaboratori (2007), l'aggiunta di una dose fissa di 15mg/die di aripirazolo alla clozapina determina un miglioramento al punteggio della PANSS variabile tra il 20 e il 40%, mentre nello studio di Ziegenbein e colleghi (2006), l'augmentation con una dose media di 26.4 mg/die di aripirazolo determina una riduzione del 23.4% circa al punteggio totale della BPRS nell'arco di tre mesi.

Uno studio retrospettivo, condotto da Karunakaran e collaboratori (2006) su 24 pazienti schizofrenici giovani con una storia relativamente lunga di malattia, mostra un miglioramento, con l'associazione dell'aripirazolo alla clozapina, in termini di quadro psicopatologico, funzionamento sociale, anormalità metaboliche e aumento di peso (anche se 5 soggetti riportano incremento ponderale, un paziente sviluppa una grave discinesia e un altro una sindrome maligna da neurolettici).

Risultati simili sono evidenziati anche da uno studio recentemente pubblicato (Chang et al., 2008), in cui gli autori confrontano la clozapina in monoterapia con l'associazione di clozapina e aripirazolo: 62 pazienti, già in terapia con clozapina, vengono randomizzati a ricevere aripirazolo o placebo per otto settimane. Il primo gruppo (clozapina più aripirazolo) risulta essere migliore sia da un punto di vista psicopatologico (miglioramento dei sintomi negativi), sia sotto il profilo endocrino e metabolico (più basso livello di prolattina e trigliceridi).

Le uniche due sperimentazioni randomizzate attualmente in corso sulla combinazione aripiprazolo-clozapina sono entrambe supportate dalla ditta produttrice dell'aripiprazolo: entrambe hanno come obiettivo quello di confrontare la combinazione tra i due farmaci, rispetto all'associazione tra aripiprazolo e placebo. In uno dei due studi, l'indicatore di esito è il punteggio alla BPRS, mentre nel secondo, la tollerabilità. Quanto alla numerosità del campione, il primo studio è condotto su 60 pazienti, il secondo, uno studio multicentrico internazionale, su 200 pazienti.

2.5 La percezione della tollerabilità dei trattamenti antipsicotici

Molti studi hanno dimostrato che gli effetti collaterali determinano bassi livelli di adesione al trattamento (non-compliance) (Clary et al., 1992; Lund & Frank, 1991), anche se è stato suggerito che la non compliance può essere vista come un atto razionale dal punto di vista del paziente. Questo è particolarmente vero quando gli effetti collaterali minano seriamente la capacità di una persona di funzionare correttamente in un contesto sociale (Donovan & Blake, 1992).

Numerose evidenze suggeriscono che, dal punto di vista del paziente, il criterio più importante per valutare l'utilità di un trattamento è che migliori i sintomi psicotici senza causare fastidiosi effetti collaterali. In aggiunta, l'utilità di un trattamento è anche funzione della sua capacità di migliorare la qualità della vita e il benessere percepito (Naber & Karow, 2001). Purtroppo l'impatto degli effetti collaterali sulla qualità della vita dei pazienti sono difficili da osservare e descrivere con precisione, tuttavia esistono scale di auto-valutazione che colgono questi aspetti secondo la prospettiva del paziente (Naber & Karow, 2001; Karow et al. 2006).

Sono già state pubblicate alcune scale per la valutazione degli effetti collaterali dovuti ad antipsicotici, come la Simpson-Angus Scale (SAS) (Simpson & Angus, 1970) e la Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) (Barnes, 1989), ma esse misurano un range molto limitato di effetti. Una scala abbastanza completa è la Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU), che dimostra buone proprietà psicometriche (Lingjaerde et al., 1987). Lo svantaggio della scala è che è stata costruita per essere

utilizzata da personale esclusivamente addestrato e può durare anche un'ora (Day et al., 1995).

La Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) è stata sviluppata per essere un'esauriente scala per valutare e quantificare la percezione soggettiva della tollerabilità dei trattamenti antipsicotici (Day et al., 1995). La scala può essere completata anche da pazienti con disturbi gravi in 5-20 minuti, e può essere somministrata anche da personale con nessun addestramento specialistico (Day et al., 1995). Studi successivi hanno dimostrato che la LUNSERS è efficace nel valutare la percezione soggettiva della tollerabilità degli antipsicotici (Morrison et al. 2000a, 2000b; Voruganti et al., 2000; Jung et al., 2004; Awad & Voruganti, 2004). Lambert et al. (2003) hanno evidenziato la validità statistica della scala. In un altro studio è stato osservato che esistono differenze fra maschi e femmine nella percezione soggettiva della tollerabilità dei trattamenti antipsicotici (Barbui et al., 2005).

Da un punto di vista del paziente, gli antipsicotici atipici potrebbero essere percepiti come più efficaci agli antipsicotici classici nel migliorare la qualità della vita e nel ridurre lo stigma della schizofrenia (Naber & Karow, 2001; Karow et al. 2006). In questa logica, è centrale studiare la percezione soggettiva dei pazienti in trattamento con clozapina che, a causa del persistere di sintomi psicotici, vengono trattati con strategie farmacologiche che combinano la clozapina a altri antipsicotici di vecchia e nuova generazione.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio ha i seguenti obiettivi:

- 1) Stabilire se la percezione soggettiva del trattamento con antipsicotici può essere predetta da caratteristiche socio-demografiche, cliniche, di gravità di malattia, di utilizzo di farmaci.
- 2) Valutare la stabilità dei punteggi ottenuti alla LUNSERS mediante la metodologia del test-retest.

4. METODI

Il presente Progetto Tesi utilizzerà i dati che si riferiscono ai pazienti con schizofrenia resistente reclutati all'interno dello studio CHAT (Clozapine Haloperidol Aripiprazole Trial), uno studio clinico, controllato, randomizzato, multicentrico.

4.1.1 Disegno dello studio CHAT

Lo studio prevedeva di includere i soggetti con diagnosi clinica di schizofrenia, in trattamento con clozapina da almeno 6 mesi, ad una dose di almeno 400 mg/die (o dosi minori, se presenti problemi di tollerabilità), che presentassero sintomi positivi nonostante il trattamento con clozapina (deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa, disturbi formali del pensiero). I pazienti per cui era clinicamente ragionevole l'aggiunta alla clozapina dell'aripiprazolo o dell'aloiperidolo sono stati assegnati casualmente, mediante procedura di randomizzazione, ad uno dei due trattamenti (coorte sperimentale) mentre i pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione ma che non sono stati randomizzati sono stati seguiti in maniera osservazionale (coorte osservazionale). Sia i pazienti, tanto del ramo sperimentale che di quello osservazionale, che i clinici, erano a conoscenza dei farmaci somministrati nel corso dello studio (non è uno studio in cieco). Sono stati considerati eleggibili sia pazienti ambulatoriali che ospedalieri. I pazienti sono stati valutati :

1) al baseline 2) a 3 mesi 3) a 6 mesi 4) a 12 mesi. Il reclutamento dei pazienti è durato 28 mesi (inizio del reclutamento: 1 settembre 2006; fine del reclutamento: 31 dicembre 2008). I pazienti reclutati verranno seguiti per 24 mesi.

Tabella 1: Diagramma dello studio

	SCREENING	T0	T1 (3 MESI)	T2 (6 MESI)	T3 (12 MESI)
CONSENSO INFORMATO FIRMATO	X				
REVISIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE NELLA COORTE OSSERVAZIONALE	X				
REVISIONE DEI CRIT. DI INCL. NELLA COORTE SPERIMENTALE	X				
ATTRIBUZIONE NUMERO DI STUDIO		X			
SCHEDA 1- RECLUTAMENTO: Dati sociodemografici Anamnesi medica Diagnosi Uso di farmaci Parametri di laboratorio Tollerabilità		X			
BPRS		X	X	X	X

LUNTERS		X	X	X	X
MINI		X			
I pazienti vengono randomizzati alla aggiunta di aloperidolo o aripiprazolo (coorte sperimentale) o vengono inseriti nella coorte osservazionale		X			
SCHEDA 2 – VARIAZIONI DI TERAPIA			X	X	X
SCHEDA 3 - Follow-up			X	X	X
Usi di antipsicotici		in qualsiasi momento se il trattamento in combinazione viene sospeso (coorte sperimentale)			
Uso di altri farmaci					
Parametri di laborat.					
Tollerabilità					
SCHEDA 4 – EFFETTI COLLATERALI		in qualsiasi momento (coorte sperimentale e osservazionale)			

4.1.2 Criteri di inclusione nello studio

- (1) trattamento con clozapina (per l'indicazione primaria di schizofrenia), la cui diagnosi è clinica, guidata dai criteri diagnostici del DSM-IV;
- (2) trattamento con clozapina da almeno 6 mesi, ad una dose di almeno 400 mg/die (o dosi minori, se siano presenti problemi di tollerabilità);
- (3) persistenza di sintomi positivi nonostante il trattamento con clozapina (deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa, disturbi formali del pensiero);

- (4) età superiore o uguale a 18 anni;
- (5) accordo tra paziente e medico nel partecipare allo studio;
- (6) il paziente vive in Italia;
- (7) è clinicamente ragionevole l'aggiunta alla clozapina dell'aripiprazolo o dell'aloiperidolo; per "clinicamente ragionevole" si intende che il clinico ritiene che i pazienti possano beneficiare del trattamento combinato ed esclude coloro per i quali tale trattamento non è indicato.

Tra gli aspetti da tenere in considerazione, ricordiamo che:

- (a) gli effetti sul SNC dell'alcool, anestetici generali, ipnotici, ansiolitici ed oppioidi, possono essere potenziati dall'aripiprazolo e dall'aloiperidolo;
- (b) l'aripiprazolo può potenziare l'effetto di farmaci antiipertensivi;
- (c) l'aripiprazolo è metabolizzato dal citocromo P450, isoenzima CYP3A4 e CYP2D6; di conseguenza, il ketokonazolo, un potente inibitore del CYP3A4, può provocare un aumento della concentrazione plasmatica dell'aripiprazolo del 60% circa. Si raccomanda quindi di dimezzare le dosi dell'aripiprazolo se viene dato in associazione con il ketokonazolo. Lo stesso accade se si somministra aripiprazolo in associazione con chinidina, potente inibitore dell'altro isoenzima del CYP450, il CYP2D6.

Al contrario, la concentrazione plasmatica del farmaco diminuisce del 70% circa se dato insieme alla carbamazepina, potente induttore del CYP3A4, per cui le dosi dell'aripiprazolo andrebbero raddoppiate se viene ad esso associata la carbamazepina;

- (d) l'associazione di aripiprazolo con farmaci che prolungano l'intervallo QT potrebbe incrementare il rischio di anomalie ECG;
- (e) l'aloiperidolo deve essere usato con estrema cautela in pazienti in trattamento con litio (poiché tale associazione incrementa il rischio di sindrome maligna da neurolettici);
- (f) l'associazione aloiperidolo-metoclopramide può incrementare il rischio di sintomi extra-piramidali;

(g) l'uso di aloperidolo in associazione con farmaci che prolungano l'intervallo QT (tra cui alcuni antiaritmici, altri antipsicotici, antiistaminici non sedativi, antimalarici e cisapride), può incrementare il rischio di aritmie; l'associazione con diuretici può provocare squilibri elettrolitici (tra cui l'ipocaliemia è quello più frequentemente riportato).

(8) incertezza su quale dei due farmaci in studio (aloperidolo o aripiprazolo) possa essere il più indicato per il paziente;

(9) non vi sono patologie mediche o condizioni fisiologiche che controindichino qualcuno dei farmaci previsti dal protocollo. In particolare, sono esclusi:

(a) pazienti con anamnesi di patologie o anomalie cardiache clinicamente significative (ad es. aritmie, prolungamento del tratto QT);

(b) donne durante la gravidanza e/o allattamento;

(c) donne in età fertile che non utilizzano metodi di efficacia contraccettiva certa;

(d) pazienti con qualunque altra condizione clinica potenzialmente peggiorata dal trattamento.

(10) Accordo tra paziente e medico nell'interrompere eventuali altri trattamenti antipsicotici concomitanti alla clozapina (inclusi i farmaci antipsicotici depot).

4.1.3 Indicatore di esito primario

- Sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo o del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo al terzo mese. Tre mesi possono essere considerati un arco di tempo utile dal punto di vista clinico per valutare l'efficacia e la tollerabilità di una strategia di trattamento. Per sospensione del trattamento combinato si intende: prosecuzione della clozapina e sospensione del farmaco assegnato alla randomizzazione (aripiprazolo o aloperidolo); sospensione della clozapina e prosecuzione del farmaco assegnato alla randomizzazione (aripiprazolo o aloperidolo); sospensione della clozapina e del farmaco assegnato alla randomizzazione (aripiprazolo o aloperidolo); aggiunta di altri antipsicotici al trattamento combinato. Il

trattamento combinato non verrà considerato interrotto se l'aggiunta di altri antipsicotici avverrà in modo occasionale (per esempio somministrazione di antipsicotici a scopo sedativo in occasione di un accesso in Pronto Soccorso).

4.1.4 Indicatori di esito secondario

- Cambiamento in termini di sintomatologia psicotica, misurata mediante somministrazione della BPRS, tra il reclutamento e il terzo mese di follow-up. La BPRS è una scala costituita da 24 items che misurano le seguenti dimensioni: sintomi positivi, sintomi negativi, depressione/ansietà e disorganizzazione. La BPRS verrà somministrata da un operatore cieco al trattamento ricevuto;
- Sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo o del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo a causa dell'insorgenza di effetti avversi al terzo mese;
- Uso concomitante di antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, anticolinergici (per l'insorgenza di sintomi extrapiramidali) al terzo mese;
- Effetti collaterali durante lo studio (al terzo mese), con particolare riferimento alla presenza di sindrome metabolica (Alberti *et al.*, 2005), ossia alla presenza di alterazioni in almeno tre dei seguenti parametri: pressione sanguigna (>130/85 mm Hg), circonferenza addominale (>102 cm negli uomini e >88 cm nella donna), glicemia a digiuno (>6.1 mmol/l), concentrazione ematica di HDL (<1.04 negli uomini e <1.29 mmol/l), concentrazione ematica di trigliceridi (>1.69 mmol/l);
- Percezione soggettiva della tollerabilità degli antipsicotici misurata come punteggio alla Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS) al terzo mese;
- Gesti autolesivi nei primi tre mesi dello studio, compreso il suicidio.

4.1.5 Baseline Assessment

Le informazioni sono state raccolte al baseline, prima dell'assegnazione random al trattamento, utilizzando una Recruitment Form (RF), e comprendono: le caratteristiche sociodemografiche e cliniche, le informazioni relative al trattamento con clozapina (dosi e tempi), i parametri laboratoristici e strumentali (ECG). Gli esami di laboratorio e l'ECG sono stati effettuati senza modificare la normale prassi clinica.

Le informazioni cliniche sono state ottenute utilizzando la Mini Neuropsychiatry Interview (Rossi *et al.*, 2004; Sheehan *et al.*, 1998), la Brief Psychiatric Rating Scale 24 item (Ruggeri *et al.*, 2005) e infine la Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (Day *et al.*, 1995).

4.1.6 Follow-up assessments

Le informazioni al follow-up saranno raccolte al 3° mese, utilizzando una Follow Up Form (FUF).

Questa include informazioni sui trattamenti farmacologici ricevuti durante lo studio, la severità di patologia (misurata con la BPRS in condizioni di cecità), la tollerabilità soggettiva agli antipsicotici (misurata con la LUNSERS), i parametri di laboratorio ed elettrocardiografici, le reazioni avverse (ADRs) e gli eventi avversi (AEs).

4.1.7 Trattamenti farmacologici

Sia l'aripirazolo che l'aloiperidolo sono attualmente in commercio in Italia ed entrambi sono indicati nel trattamento della schizofrenia.

I pazienti assegnati all'aripirazolo hanno iniziato il trattamento con una dose orale compresa tra i 5 e i 20 mg/die, i pazienti assegnati all'aloiperidolo hanno iniziato

l'assunzione del farmaco ad un dosaggio compreso tra 1 e 2 mg/die. Il trattamento, salvo validi motivi clinici, non doveva essere sospeso per la durata di un anno. Sono state possibili modifiche nel dosaggio del farmaco, a discrezione del clinico. Le variazioni nella posologia sono state registrate.

4.1.8 Eventuali trattamenti concomitanti

Le caratteristiche di pragmaticità della sperimentazione non pongono vincoli alla normale pratica clinica quotidiana. In questo senso, antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, farmaci anticolinergici per il controllo degli effetti collaterali extrapiramidali e altri farmaci potevano essere utilizzati se clinicamente indicato a giudizio del medico curante (l'uso di trattamenti concomitanti è stato registrato nelle apposite schede).

4.1.9 Randomizzazione e Analisi Statistica

I pazienti sono stati assegnati in modo random ad uno dei due gruppi di trattamento, con uguale probabilità di essere assegnati a ciascuno dei due trattamenti (allocation ratio 1:1); la randomizzazione è stata a blocchi e stratificata sulla base della condizione abitativa (residenziale o altro).

Tutte le analisi statistiche saranno effettuate in condizioni di cecità. Lo statistico responsabile dello studio non sarà quindi a conoscenza di quale farmaco sia aggiunto alla clozapina in ciascun gruppo. Tutte le analisi saranno condotte secondo il principio della Intention-To-Treat (ITT).

Tutti gli indicatori di esito verranno descritti utilizzando statistiche descrittive. Per le variabili categoriche si calcoleranno le frequenze e le relative percentuali. Per le variabili continue si calcolerà il numero delle osservazioni, la media, la deviazione standard, l'errore standard, la mediana, il valore minimo e massimo e l'intervallo di confidenza al 95%.

Per quanto riguarda l'indicatore di esito primario si confronterà la proporzione di soggetti che al termine del terzo mese di studio saranno ancora in trattamento con clozapina e aripiprazolo rispetto alla proporzione di soggetti che al termine del terzo mese di studio saranno ancora in trattamento con clozapina e aloperidolo. Il confronto verrà effettuato utilizzando il test Chi quadrato. Per quanto riguarda la gravità sintomatologica misurata con la BPRS, si confronterà il cambiamento medio del punteggio tra reclutamento e follow-up. Verrà utilizzata l'analisi della varianza se le assunzioni di normalità saranno soddisfatte.

4.1.10 Potere dello studio

Sulla base dei risultati dell'unica sperimentazione che abbia utilizzato come esito primario la sospensione del trattamento assegnato alla randomizzazione (Lieberman *et al.*, 2005), è possibile ipotizzare un tasso di sospensione del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo del 25% dopo tre mesi di trattamento. Considerando come clinicamente rilevante una differenza di almeno il 15%, si ipotizza un tasso di sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo del 10% a tre mesi. Utilizzando un livello di alfa dello 0.05 e un potere dello 0.80, sono necessari 97 soggetti per ramo di studio per osservare una differenza significativa al terzo mese. Assumendo un tasso di pazienti persi al termine del terzo mese del 10%, è necessario reclutare 108 soggetti per ramo di studio, per un totale di 216 soggetti (Chow *et al.*, 2003).

Avendo considerato la possibilità che il campione prefissato potrebbe non essere raggiunto, abbiamo previsto che il campione totale al termine del periodo di reclutamento potesse aggirarsi intorno ai 100 pazienti. Con un simile campione, lo studio CHAT ha un potere dell'85%, e può evidenziare una differenza del 20% tra i due tassi di sospensione (25% nel gruppo trattato con clozapina più aloperidolo versus 5% nel gruppo trattato con clozapina e aripiprazolo; vedi figura 1).

Figura 1. Calcolo della potenza dello studio in base alla numerosità del campione.

Cloza + Alo	Cloza + Ari		
25%	10%	(15%)	Circa 200 casi
25%	5%	(20%)	Circa 118 casi
30%	5%	(25%)	Circa 86 casi
40%	10%	(30%)	Circa 76 casi

Al terzo mese di follow-up avremo i dati veri:

??%	??%	(Delta?)	Circa 100 casi
-----	-----	----------	----------------

4.1.11 Altre caratteristiche dello studio

(1) Lo studio CHAT è indipendente, non riceve cioè supporto economico da parte delle ditte produttrici di farmaci psichiatrici. Esistono, infatti, dati di letteratura che descrivono come lo sponsor industriale rappresenti una importante variabile di confondimento nella valutazione della efficacia dei trattamenti antipsicotici.

(2) Lo studio CHAT è pragmatico, non determinerà cioè alcuna modifica delle normali prassi assistenziali. Al di là della assegnazione casuale dei pazienti alla aggiunta di aripiprazolo o aloperidolo, i medici curanti saranno liberi di modificare i dosaggi dei trattamenti, aggiungere e sospendere i trattamenti sperimentali ed eventuali altri farmaci secondo le necessità cliniche del singolo paziente.

(3) Lo studio CHAT ha le caratteristiche di sperimentazione finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, secondo il Decreto Ministeriale 17/12/2004.

(4) Lo studio CHAT è stato approvato dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

4.2.1 INDICATORE DI ESITO PRIMARIO DELLA TESI

Nella presente Tesi la percezione soggettiva della tollerabilità degli antipsicotici misurata con la Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS) al terzo, al sesto e al dodicesimo mese di follow-up costituirà l'indicatore di esito primario.

La LUNSERS è una scala di auto-valutazione di 51 item che chiede di indicare se nell'ultimo mese il paziente abbia lamentato e in che misura i 41 effetti collaterali elencati.

La scala ha 5 possibili risposte: 0 = assente; 1= poco; 2 = abbastanza; 3 = molto; 4 = moltissimo. Gli effetti collaterali sono divisi in gruppi: effetti extrapiramidali (7 item); effetti anticolinergici (5 item); altri effetti autonomici (5 item); reazioni allergiche (4 item); effetti psichici (10 item); effetti ormonali (6 item); miscellanea (4 item). Inoltre esistono 10 item, cosiddetti di depistaggio, per controllare l'affidabilità delle risposte del paziente. La scala ha una buona affidabilità test-retest ($r = 0.81$, $p < 0.001$), e una buona validità concorrente in confronto alla Udvalg for Kliniske Undersogelser (Day et al., 1995).

4.2.2 Variabili

Variabili indipendenti:

- Sesso
- Stato civile
- Livello scolastico
- Occupazione
- Abitazione
- Età
- Lunghezza della malattia
- Coorte randomizzata od osservazionale

- Dosaggio clozapina
- Punteggio alla BPRS

Variabili dipendenti:

- Punteggio totale alla LUNSERS
- Punteggio nelle sottoscale della LUNSERS

4.2.3 Analisi statistiche

Tutti gli indicatori di esito verranno descritti utilizzando statistiche descrittive. Per le variabili categoriche si calcoleranno le frequenze e le relative percentuali. Per le variabili continue si calcolerà il numero delle osservazioni, la media, la deviazione standard, l'errore standard, la mediana, il valore minimo e massimo e l'intervallo di confidenza al 95%.

Verranno analizzati i punteggi ottenuti alla LUNSERS nel campione totale di soggetti inclusi nello studio, considerando cioè i due gruppi di pazienti assegnati in modo randomizzato alle due strategie di intervento farmacologico e il gruppo di soggetti non randomizzato ma seguito in modo osservazionale. Infine, per stabilire se la percezione soggettiva del trattamento con antipsicotici, misurata con la LUNSERS, può essere predetta da caratteristiche socio-demografiche, cliniche, di gravità di malattia, di utilizzo di farmaci, si utilizzeranno tecniche di analisi multivariata.

In particolar modo saranno usate le seguenti analisi statistiche:

- *Test di Kruskal-Wallis* per l'analisi univariata del punteggio totale
- *Regressione Lineare con correzione bootstrap* per l'analisi multivariata del punteggio totale
- *Regressione Logistica* per l'analisi multivariata dei punteggi alle sottoscale.

4.2.4 Validazione della LUNTERS: test-retest

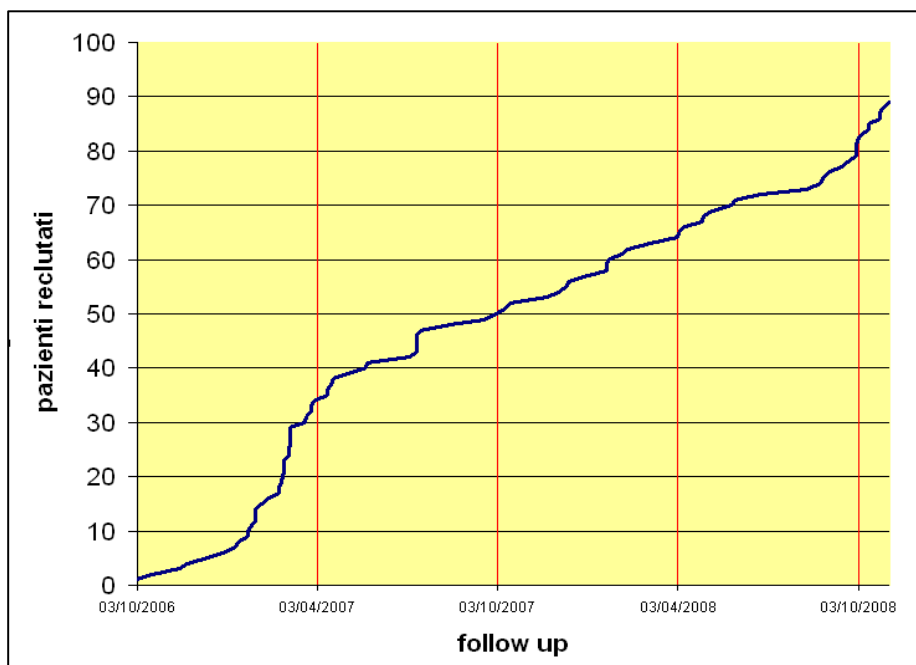
La metodologia del test-retest valuta la stabilità dei punteggi ottenuti mediante somministrazioni ripetute di scale di valutazioni. Se la sintomatologia esplorata non è cambiata nell'intervallo fra le valutazioni, il punteggio della scala dovrebbe essere sostanzialmente sovrapponibile e quindi la correlazione fra le due valutazioni dovrebbe essere elevata (Faravelli, 1983). La stabilità al test-retest è particolarmente importante per gli strumenti che valutano le caratteristiche o i tratti di personalità e per la valutazione di aspetti soggettivi che si riferiscono alla percezione di malattia o degli effetti dei trattamenti. Bassi coefficienti di correlazione possono indicare che la scala è instabile o per la presenza di item che esplorano stati o per difficoltà di comprensione degli item (Poli et al., 1981). Per le patologie acute la test-retest reliability è inappropriata. La stabilità di una scala è importante quando questa venga impiegata più volte, a varia distanza di tempo, come nel caso della ricerca psicofarmacologica clinica, poiché solo una buona affidabilità al test-retest può consentire l'attribuzione di eventuali variazioni di punteggio all'azione del trattamento e non all'instabilità dello strumento (Faravelli, 1983). Il grado di correlazione al test-retest varia in funzione della distanza di tempo intercorrente fra le successive valutazioni; per intervalli di tempo limitati (1-2 settimane) il coefficiente dovrebbe essere superiore a .80, mentre sono accettabili anche valori di .69 o più per tempi intorno al mese. Sarà usata la statistica del *coefficiente di concordanza di Lin* che permette di misurare quanto due misure sul medesimo campione sono sovrapponibili.

5. RISULTATI

5.1 Caratteristiche dei centri partecipanti

I centri che hanno dato la loro disponibilità allo studio sono stati più di 60. Le pratiche per i comitati etici locali sono state iniziate per 60 servizi, e per 59 di essi il comitato etico ha approvato lo studio. Di fatto solo 35 servizi sono riusciti, poi, a reclutare realmente pazienti e, quindi, a partecipare attivamente allo studio. Questi centri sono soprattutto del Nord Italia, ma alcuni di essi provengono anche dal Centro e dal Sud. Ogni centro ha contribuito con numeri diversi allo studio e l'andamento del reclutamento durante il follow up è illustrato in figura 2.

Figura 2. Andamento del reclutamento durante il follow up.



5.2 Caratteristiche socio-demografiche dei soggetti inclusi

Dei 172 soggetti reclutati nello studio, 66 sono inclusi nella corte osservazionale e 106 nella corte randomizzata. Al momento, però, non sono ancora pervenute le schede di reclutamento di 11 pazienti assegnati alla corte sperimentale, per cui i dati riportati si riferiscono solo a 95 dei 106 pazienti randomizzato e i 66 della corte osservazionale per un totale di 161 soggetti.

Figura 3. Soggetti reclutati nello studio

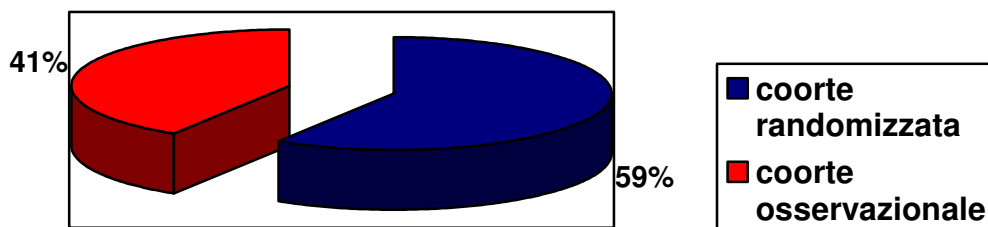


Figura 4. Sesso dei soggetti reclutati

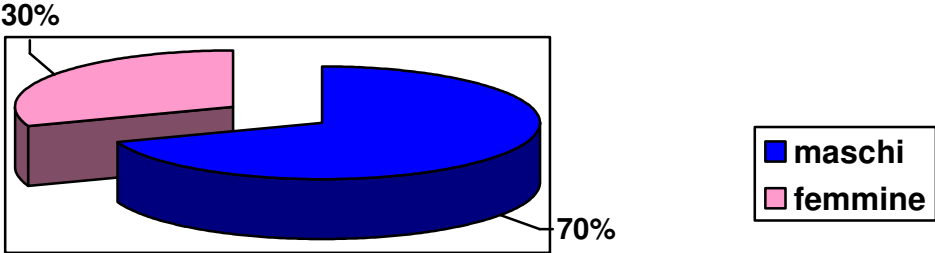


Figura 5. Stato civile dei soggetti reclutati

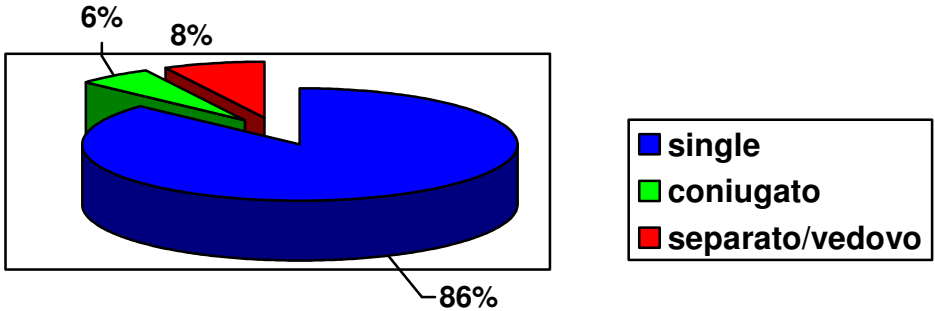


Figura 6. Livello scolastico dei soggetti reclutati

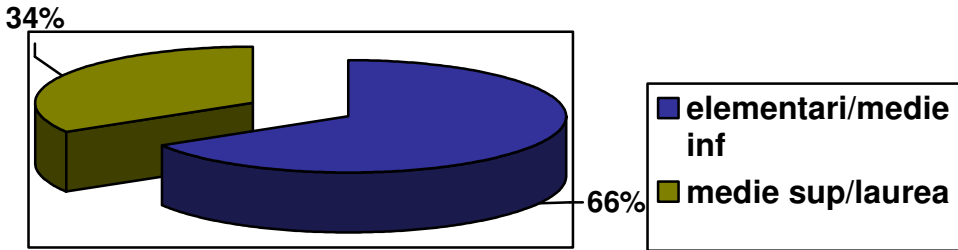


Figura 7. Età dei soggetti reclutati

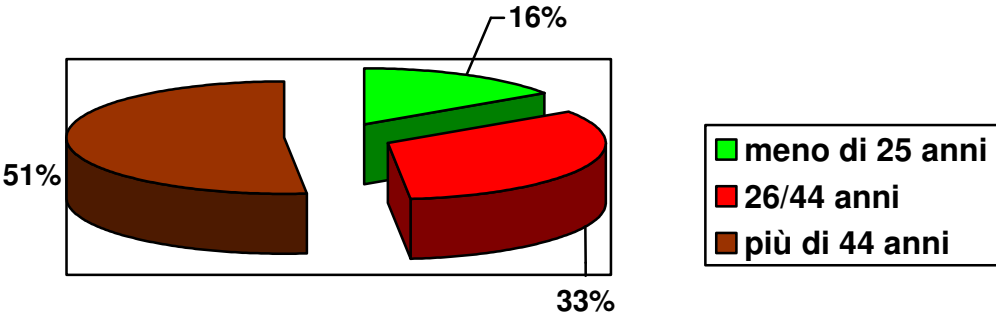


Figura 8. Abitazione dei soggetti reclutati

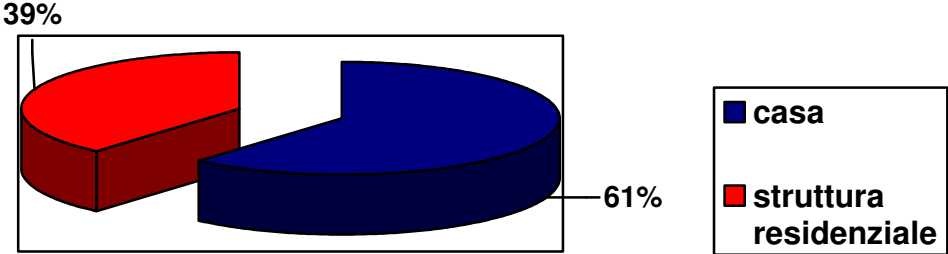
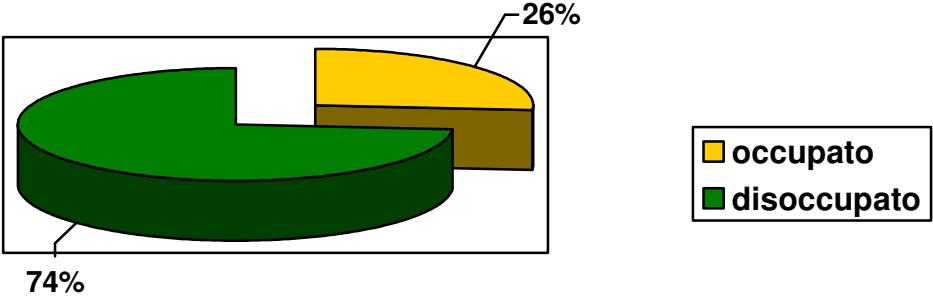


Figura 9. Occupazione dei soggetti reclutati



5.2.1 Caratteristiche suddivise fra coorte randomizzata ed osservazionale

La coorte randomizzata è costituita da 95 soggetti, maschi e femmine. 75 soggetti (81.52%) sono single, 7 (7.61%) sono coniugati e 10 (10.87%) sono separati o vedovi; 1 paziente (1.11%) non ha alcun titolo di studio, 54 pazienti (60%) hanno portato a termine le scuole elementari o medie inferiori, 35 (38.89%) hanno un diploma o la laurea; 17 pazienti (19.1%) sono disoccupati, 10 (11.2%) sono occupati, 13 (14.61%) hanno un lavoro protetto, il restante 55% (49 pazienti) sono in altre condizioni; 55 pazienti (60%) vivono nella loro casa, 4 (4.4%) vivono in una struttura residenziale senza operatore, 7 (7.69%) vivono in una struttura residenziale provvista di operatori per meno di 12 ore al giorno, 25 (27.4%) vivono in una struttura residenziale provvista di operatori per più di 12 ore al giorno. Oltre la metà della coorte randomizzata (55.68%) è stata reclutata in ambulatorio, 13 pazienti (14.77%) sono stati reclutati mentre erano ricoverati in SPDC e 26 (29.55%) in struttura residenziale. Nella tabella 1 sono riportati tutti gli altri dati demografici relativi la coorte osservazionale.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche dei soggetti inclusi, suddivise tra la coorte randomizzata e coorte osservazionale.

		Coorte randomizzata		Coorte osservazionale	
		N	%	N	%
Totale sogg.		95	59.01	66	40.99
Genere	Maschi	65	68.42	47	71.21
	Femmine	30	31.58	19	28.79
Età	<25 anni	7	7.37	4	6.06
	25/44 anni	62	65.26	37	56.06
	>45 anni	26	27.37	25	37.88
Stato civile	Single	75	81.52	62	93.94
	Coniugato	7	7.61	2	3.03
	Separato/vedo	10	10.87	2	3.03
	vo				
Scolarità	Senza titolo				
	Elementari/me	1	1.11	0	0
	die	54	60.00	48	72.73
	Medie sup/laurea	35	38.89	18	27.27
Occupazione	Disoccupato	17	19.10	13	20.31
	Occupato	10	11.24	3	4.69
	Altro	49	55.06	35	54.69
	Lavoro	13	14.61	13	20.31
	protetto				
Abitazione	Casa	55	60.44	43	64.18
	SR senza	4	4.40	1	1.49
	operatore	7	7.69	8	11.94
	SR con op<12	25	27.47	15	22.39

	ore SR con op>12 ore				
Dove avviene reclutament o	SPDC	13	14.77	3	4.76
	Ambulatorio	49	55.68	34	53.97
	Struttura residenziale	26	29.55	26	41.27
Tipo di uscite	Da solo	72	82.76	50	80.65
	Con operatore	15	17.24	12	19.35

5.2.2 Caratteristiche cliniche dei soggetti inclusi

Abbiamo quindi provveduto a raccogliere un'anamnesi farmacologica passata del nostro campione ed è emerso che l'84.78 % del braccio randomizzato aveva già fatto uso di aloperidolo, mentre solo il 6.52 % aveva precedentemente assunto aripiprazolo. Nella coorte osservazionale, invece, il 92.54 % dei soggetti aveva già assunto aloperidolo e solo il 7.46 % aveva fatto uso di aripiprazolo.

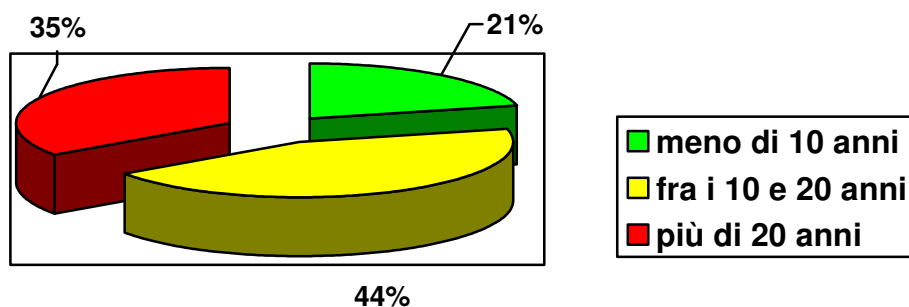
Le percentuali degli altri farmaci assunti sono riportate in tabella 3.

Tabella 3. Antipsicotici assunti in passato dai pazienti reclutati.

ANTIPSIKOTIKO	Coorte randomizzata		Coorte osservazionale	
	N	%	N	%
ALOPERIDOLO	78	84.78	62	92.54
RISPERIDONE	51	55.43	30	44.78
TIORIDAZINA	8	8.70	2	2.99
TRIFLUOPERAZINA	-	-	1	1.49
CLOTIAPINA	38	41.30	26	38.81
SULPIRIDE	5	5.43	3	4.48
FLUFENAZINA	17	18.48	7	10.45
OLANZAPINA	39	42.39	24	35.82
PROMAZINA	21	22.11	18	27.27
ZUCLOPENTIXOLO	5	5.43	1	1.49
QUETIAPINA	21	22.83	11	16.42
ARIPIPRAZOLO	6	6.52	5	7.46
PERICIAZINA	2	2.17	-	-
ZIPRASIDONE	1	1.09	-	-
BROMPERIDOLO	1	1.09	2	2.99
PIMOZIDE	3	3.26	-	-
CLOPENTIXOLO	1	1.09	-	-
ZIPRASIDONE	1	1.09	-	-

Nell'anamnesi abbiamo anche raccolti i dati di quanti anni avevo avuto il primo esordio psicotico (vedi figura 10).

Figura 10. durata malattia dei soggetti reclutati



La LUNSERS (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale) è uno strumento per valutare gli effetti collaterali dei neurolettici, ben validato e affidabile. Comprende 41 effetti collaterali conosciuti e 10 item di “depistaggio” (ad esempio: perdita dei capelli e geloni), che non sono effetti collaterali conosciuti. Gli item di “depistaggio” dovrebbero essere calcolati separatamente perché possono indicare soggetti che tendono generalmente a dare punteggi elevati alla scala. Il reale punteggio degli effetti collaterali è dato dalla somma degli item rimanenti (tutti gli item esclusi gli item di depistaggio).

Il range dei punteggi totali su tutti i 51 items è 0-204 per le donne e 0-196 per gli uomini, escludendo invece i sintomi di depistaggio il range è 0-164 per le donne e 0-156 per gli uomini. Gli effetti collaterali vengono poi divisi in otto gruppi.

Nel nostro campione il punteggio medio all'interno di ciascun gruppo è riportato in tabella 4.

Tabella 4. Risultati alla LUNSERS dei pazienti reclutati

	Coorte randomizzata		Coorte osservazionale		
EFFETTI COLLATERALI	PUNTEGGIO MEDIO	95% CI	PUNTEGGIO MEDIO	95% CI	RANGE POSSIBILE
EFFETTI EXTRAPIRAMIDALI	11.97	11.1-12.7	11.08	10.2-11.9	0-28
EFFETTI ANTICOLINERGICI	7.61	7.1-8.1	7.67	6.9-8.3	0-20

EFFETTI AUTONOMICI	7.72	7.2-8.2	7.20	6.4-7.9	0-20
EFFETTI PSICHICI	20.8	19.5-22.1	19.29	17.6-20.9	0-40
EFFETTI ORMONALI	9.1 DONNE 6.5 UOMINI	7.7-10.6 5.9-7.1	9.1 DONNE 6.5 UOMINI	7.7-10.6 5.9-7.1	0-24 DONNE 0-16 UOMINI
MISCELLANEA	5.9	5.6-6.2	6.23	5.6-6.8	0-16
REAZIONI ALLERGICHE	5.3	4.9-5.8	4.9	4.5-5.4	0-16
SINTOMI DI DEPISTAGGIO	12.9	12.5-13.6	12.4	11.4-13.3	
TOTALE	79.5 DONNE 76.7 UOMINI	72.1-86.8 60.8-92.5	82.6 DONNE 72.2 UOMINI	73.1-92.1 65.6-78.9	

La BPRS versione 4.0 (Brief Psychiatric Rating Scale) è una scala di valutazione pensata per valutare il decorso clinico di pazienti psichiatrici adulti, ospedalizzati, ma può essere usata anche per pazienti non ricoverati gravi ed in particolare per schizofrenici. Il periodo suggerito per la valutazione è la settimana precedente all'intervista. È composta da 24 items che esplorano altrettanti sintomi, ciascun item fornisce un punteggio, la somma dei punteggi dei singoli items può essere assunta

come espressione della gravità del disturbo psichico. Ai fini dell'analisi statistica, sono stati isolati 5 fattori che racchiudono ciascuno un gruppo di items (Conti, 1999). Nel nostro campione il punteggio medio all'interno di ciascun gruppo è riportato in Tabella 5.

Tabella 5. Risultati alla BPRS dei pazienti reclutati.

	Coorte randomizzata		Coorte osservazionale		RANGE
	PUNTEGGIO MEDIO	95% CI	PUNTEGGIO MEDIO	95% CI	
ANSIA-DEPRESSIONE	17.5	16.2-18.7	17.5	16.2-18.9	7-49
ANERGIA	11.3	10.4-12.2	11.1	9.9-12.3	4-28
DISTURBO DEL PENSIERO	20.5	19.0-21.9	18.9	17.0-20.7	6-42
ATTIVITÀ	7.6	6.7-8.4	7.6	6.7-8.5	4-28
OSTILITÀ-SOSPETTOSITÀ	7.5	6.7-8.2	7.4	6.6-8.2	3-21

La MINI (Mini Neuropsychiatry Interview) è una scala di valutazione diagnostica messa a punto congiuntamente dai gruppi di Sheehan (USA) e di Lecrubier (Francia) (Sheehan et al., 1998) utilizzabile tanto nella pratica clinica routinaria che in ambito di ricerca. La MINI, tramite 14 items, consente di porre diagnosi di schizofrenia secondo i criteri del DSM-IV. Secondo la MINI dei 161 pazienti reclutati nello studio CHAT il 93.7% presenta diagnosi formale di schizofrenia.

Tabella 6. Risultati alla MINI dei pazienti reclutati.

		Coorte randomizzata		Coorte osservazionale	
		N	%	N	%
DELIRI PERSECUTORI	SI	77	83.7	53	79.1
	NO	15	16.3	14	20.9
FURTO E TRASMISSIONE DEL PENSIERO	SI	67	72.8	48	71.6
	NO	25	27.2	19	28.3
DELIRI D'INFLUENZAMENTO	SI	64	69.6	47	70.1
	NO	28	30.4	20	29.9
DELIRI DI RIFERIMENTO	SI	70	76.1	43	64.2
	NO	22	23.9	24	34.8
DELIRI BIZZARRI	SI	62	67.4	51	76.1
	NO	30	32.6	16	23.9
DISPERCEZIONI UDITIVE	SI	76	82.6	55	82.1
	NO	16	17.4	12	17.9
DISPERCEZIONI VISIVE	SI	50	54.4	25	37.3
	NO	42	45.6	42	62.7
DISTURBI FORMALI PENSIERO	SI	44	48.3	28	41.8
	NO	47	51.7	39	58.2
COMPORTAMENTO DISORGANIZZATO O CATATONICO	SI	25	27.5	12	17.9
	NO	66	72.5	55	82.1
SINTOMI NEGATIVI	SI	38	41.7	25	37.3
	NO	53	58.2	42	62.7
SINTOMI POSITIVI	SI	77	84.6	56	83.6
	NO	14	15.3	11	16.4
DIFFICOLTA' FUNZIONAMENTO	SI	84	92.3	58	86.5
	NO	7	7.7	9	13.4
PSICOSI DA PIU' DI 6 MESI	SI	91	100	67	100
	NO	-	-	-	-

EPISODIO AFFETTIVO	SI	5	5.5	10	14.9
	NO	86	94.5	57	85.1

5.3 Risultati dell'analisi univariata

Abbiamo quindi voluto analizzare l'influenza variabile per variabile sulla nostra variabile indipendente, il punteggio totale dei soggetti reclutati alla LUNTERS. Abbiamo usato a tale proposito il test di Kruskal-Wallis. I dati sono presentati nella tabella 7.

Tabella 7: Kruskal Wallis test

		Mean	S.D.	P
Sesso	Maschi	14.66	7.65	0.02
	Femmine	17.55	7.14	
Età	< 25	15	7.71	0.84
	26/44	15.47	8.75	
	> 45	15.75	6.81	
Stato Civile	Altro	18.52	7.35	0.06
	Single	15.02	7.54	
Abitazione	Casa	15.89	7.60	0.24
	SR	14.79	7.48	
Lavoro	Occupato	15.63	6.84	0.57
	Disoccupato	15.82	7.77	
Coorte	Osservaz	14.75	7.87	0.62
	Random	15.84	7.49	
Dose Clozapina	< 400 mg	16.52	7.35	0.12
	> 400 mg	14.78	7.72	

	< 10 anni	17.85	7.49	
Durata Malattia	10-20 anni	15.52	8.10	0.11
	> 20 anni	14.16	6.71	

5.4 Risultati dell'analisi multivariata sul punteggio totale della LUNSERS

Per l'analisi multivariata del punteggio totale abbiamo utilizzato la regressione lineare con correzione bootstrap. I dati sono presentati nella tabella 8.

Tabella 8: Regressione lineare con correzione bootstrap

	95% CI	Coeff.	Z	P
Sesso	-0.22, 5.69	2.73	1.81	0.07
Età	-3.19, 2.24	-0.47	-0.34	0.73
Stato civile	-4.90, 1.20	-1.81	-1.15	0.25
Abitazione	-4.23, 1.77	-1.22	-0.80	0.42
Lavoro	-3.03, 2.82	-0.01	-0.07	0.94
Coorte	-1.46, 3.93	1.23	0.90	0.37
Dose Clozapina	-3.77, 2.40	-0.68	-0.43	0.66
Durata Malattia	-4.50, -0.05	-2.27	-2.00	0.04
BPRS	-0.01, 0.15	0.07	1.74	0.08

5.5 Risultati dell'analisi multivariata alle sottoscale della LUNSERS

Per l'analisi multivariata dei punteggi delle sottoscale abbiamo utilizzato la regressione logistica. I dati sono presentati nelle tabelle seguenti.

Tabella 9: Effetti Extrapiramidali

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Sesso	0.38, 10.88	2.03	0.83	0.41
Età	0.43, 9.36	2.02	0.90	0.36
Stato civile	0.08, 7.68	0.81	-0.18	0.86
Abitazione	0.21, 3.46	0.85	-0.22	0.82
Lavoro	0.02, 2.34	0.25	-1.22	0.23
Coorte	0.84, 12.41	3.24	1.72	0.09
Dose Clozapina	0.13, 2.50	0.57	-0.74	0.46
Durata Malattia	0.18, 3.05	0.75	-0.40	0.69
BPRS	0.97, 1.04	1.01	0.29	0.77

Tabella 10: Effetti anticolinergici

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Sesso	0.68, 5.41	1.92	1.25	0.31
Età	0.62, 3.06	1.37	0.78	0.43
Stato civile	0.22, 2.62	0.76	-0.43	0.67
Abitazione	0.38, 2.29	0.93	-0.15	0.88
Lavoro	0.51, 3.19	1.26	0.51	0.61
Coorte	0.29, 2.03	0.77	-0.51	0.61
Dose Clozapina	0.63, 3.67	1.53	-0.94	0.34
Durata Malattia	0.31, 1.99	0.78	-0.50	0.61
BPRS	0.99, 1.04	1.01	1.53	0.12

Tabella 11: Effetti autonomici

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Sesso	0.65, 3.86	1.58	1.02	0.31
Età	0.61, 3.06	1.37	0.78	0.46
Stato civile	0.22, 2.62	0.76	-0.43	0.67
Abitazione	0.55, 2.88	1.26	0.56	0.57
Lavoro	0.30, 1.85	0.75	-0.62	0.53
Coorte	0.87, 4.48	1.98	1.65	0.99
Dose Clozapina	0.30, 1.51	0.68	-0.94	0.34
Durata Malattia	0.42, 2.27	0.97	-0.05	0.96
BPRS	0.98, 1.02	1.01	0.03	0.97

Tabella 12: Reazioni allergiche

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Sesso	0.86, 4.01	1.86	1.59	0.11
Età	0.34, 1.45	0.71	-0.94	0.34
Stato civile	0.18, 1.56	0.53	-1.15	0.24
Abitazione	0.72, 3.07	1.48	1.07	0.28
Lavoro	0.71, 3.46	1.58	1.14	0.25
Coorte	0.99, 4.71	2.16	1.95	0.06
Dose	0.51, 2.12	1.04	0.13	0.89
Clozapina				
Durata	0.42, 1.97	0.91	-0.21	0.83
Malattia				
BPRS	0.97, 1.01	0.98	-1.13	0.25

Tabella 13: Effetti psichici

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Sesso	0.28, 43.26	3.53	0.99	0.32
Età	0.09, 6.23	0.76	-0.25	0.81
Stato civile	-	-	-	-
Abitazione	0.03, 1.76	0.24	-1.40	0.16
Lavoro	0.01, 2.73	0.21	-1.19	0.23
Coorte	0.63, 22.97	3.80	1.46	0.14
Dose	0.42, 24.15	3.19	1.13	0.26
Clozapina				
Durata	0.07, 3.57	0.52	-0.65	0.51
Malattia				
BPRS	1.01, 1.12	1.06	2.19	0.02

Tabella 14: Effetti ormonali sugli uomini

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Età	0.32, 1.81	0.77	-0.60	0.55
Stato civile	0.11, 2.02	0.47	-1.00	0.31
Abitazione	0.29, 1.70	0.70	-0.77	0.44
Lavoro	0.27, 1.73	0.69	-0.79	0.43
Coorte	0.88, 5.84	2.26	1.70	0.09
Dose Clozapina	0.39, 2.22	0.94	-0.14	0.88
Durata Malattia	0.46, 3.11	1.19	0.37	0.71
BPRS	0.98, 1.03	1.01	0.94	0.34

Tabella 15: Effetti ormonali sulle donne

	95% CI	Odds Ratio	Z	P
Età	0.21, 12.70	1.64	0.48	0.63
Stato civile	0.58, 32.23	4.35	1.44	0.15
Abitazione	0.07, 2.67	0.45	-0.87	0.38
Lavoro	0.10, 6.83	0.82	-0.18	0.86
Coorte	0.03, 3.70	0.34	-0.87	0.38
Dose Clozapina	0.38, 16.04	2.49	0.97	0.33
Durata Malattia	0.32, 9.49	1.75	0.65	0.51
BPRS	0.95, 1.07	1.01	0.43	0.66

5.6 Affidabilità test-retest della LUNSERS

Il test-retest è stato condotto su un sottocampione di 30 pazienti con diagnosi di schizofrenia inclusi nel CHAT. Durante i mesi di Giugno-Luglio 2007 sono stati reclutati 30 pazienti appartenenti allo studio CHAT, ai quali è stata somministrata la scala LUNSERS due volte nell'arco di 5-7 giorni per testare l'affidabilità test-retest dello strumento. I risultati sono presentati nella tabella 2 e nella figura 11. In generale lo strumento presenta un'alta affidabilità test-retest.

5.6.1 Test-retest sui singoli items

Per analizzare l'accordo dei singoli items alle due somministrazioni si usano le classi interpretative di Landis e Loch. La percentuale di accordo dei singoli items varia tra 40-84%, e per 22 items tale indicatore assume valori pari o superiori all'80% (considerato il cut-off per un buon accordo tra rispondenti).

Analogamente il kappa pesato varia tra 0.21 e 0.80. Secondo le classi interpretative di Landis e Koch possiamo considerare 18 items con "substantial agreement" (range: 0.61-0.80), 23 items con "moderate agreement" (range: 0.41-0.60) e 8 items con "fair agreement" (range: 0.21-0.40). Per gli item 8 e 28 il valore appare inferiore allo zero (vedi tabella 16).

Tabella 16. Agreement e Kappa pesato dei 51 items della LUNSERS

Item	Agreement (%)	Kappa pesato
Item1	83	0.61
Item2	67	0.47
Item3	70	0.52
Item4	70	0.49
Item5	73	0.67
Item6	73	0.65
Item7	90	0.63
Item8	93	-
Item9	63	0.64
Item10	62	0.60
Item11	83	0.52
Item12	87	0.58
Item13	93	0.78
Item14	53	0.55
Item15	73	0.54
Item16	87	0.73
Item17	80	0.63
Item18	40	0.39
Item19	70	0.55
Item20	80	0.64
Item21	73	0.71
Item22	73	0.43
Item23	70	0.59
Item24	83	0.73
Item25	83	0.29
Item26	60	0.55
Item27	53	0.38
Item28	80	-
Item29	63	0.41
Item30	83	0.74
Item31	43	0.39

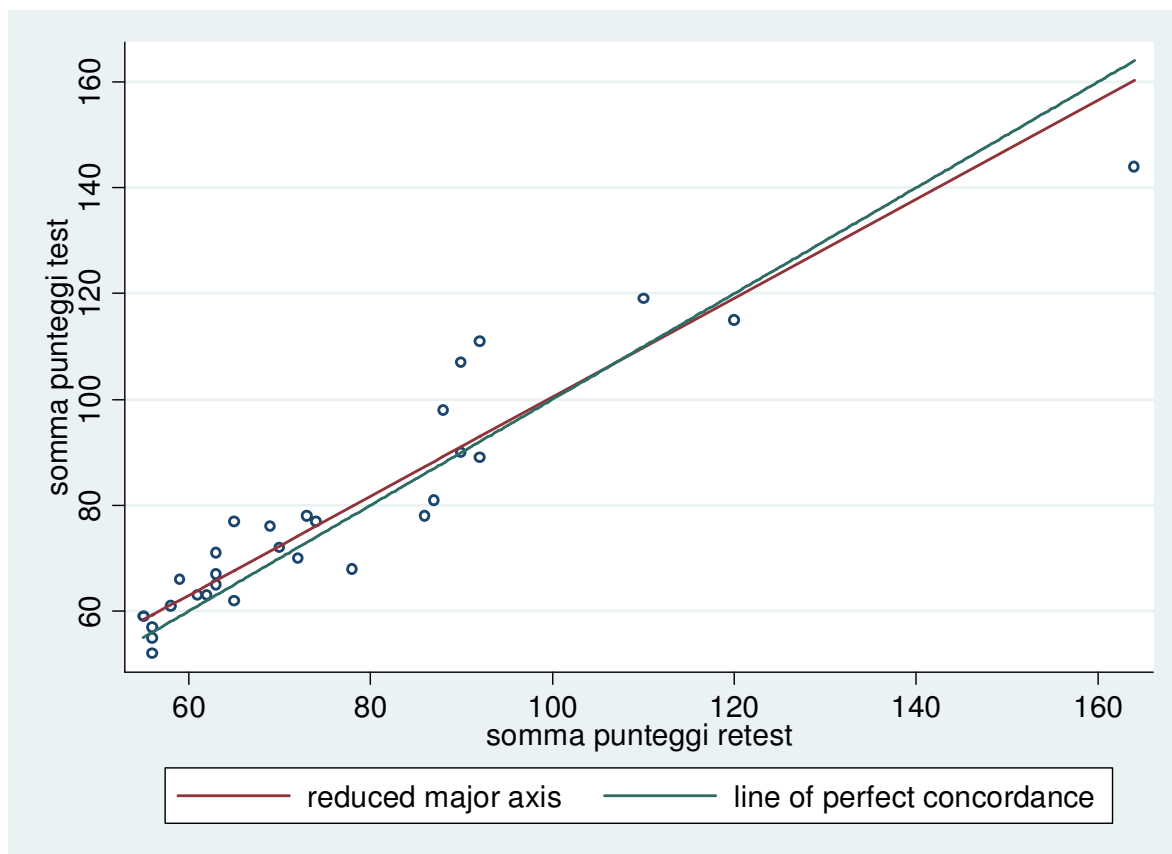
Item32	83	0.64
Item33	77	0.70
Item34	73	0.36
Item35	73	0.70
Item36	87	0.47
Item37	83	0.80
Item38	83	0.52
Item39	70	0.53
Item40	47	0.41
Item41	67	0.50
Item42	80	0.46
Item43	70	0.47
Item44	73	0.37
Item45	63	0.21
Item46	83	0.57
Item47	93	0.78
Item48	83	0.60
Item49	77	0.51
Item50	94	0.78
Item51	60	0.24

5.6.2 Accordo sullo score totale

Per analizzare l'accordo sullo score totale si utilizza la statistica del coefficiente di concordanza di Lin (Lin, 1989; Lin, 2000), che permette di misurare quanto due misure sul medesimo campione sono sovrapponibili. La condizione ottimale viene rappresentata graficamente dalla diagonale principale (retta a 45 gradi, in verde) del piano cartesiano (in figura 11 viene mostrato solo il primo quadrante poiché gli score totali possono assumere solo valori positivi). L'accordo appare buono, poiché sia il coefficiente di correlazione di Pearson che quello di Lin sono 0.93 (superiori a 0.90). Il valore medio della prima rilevazione si attesta attorno

78.3 (sd 22.02; range: 52-144), mentre la seconda osservazione appare leggermente inferiore 76.4 (sd 23.55; range: 55-144), con variabilità pressoché uguali.

Figura 11. Accordo sullo score totale: coefficiente di concordanza di Lin



6. DISCUSSIONE

I risultati dimostrano che le variabili socio-demografiche in generale non sono predittrici della percezione soggettiva che i pazienti hanno degli effetti collaterali causati dagli antipsicotici. Risultato significativamente predittivo invece è la variabile sesso. I soggetti di sesso femminile al test di Kruskal-Wallis percepiscono significativamente meno tollerabili gli antipsicotici rispetto ai soggetti maschi. Il risultato però non viene replicato nelle analisi multivariate sullo score totale e nemmeno alle sottoscale, anche se si nota come in tutti i casi (sebbene senza differenze significative) i soggetti di sesso femminile percepiscano più stressanti gli psicofarmaci rispetto ai soggetti maschi. Questo risultato è in linea con lo studio di Barbui e colleghi (2005) in cui era risultato come appunto il sesso fosse il più forte predittore della tollerabilità soggettiva.

Invece dall'analisi multivariata sullo score totale risulta come la durata della malattia sia un predittore della tollerabilità soggettiva: i soggetti con meno anni di malattia risultano percepire meno tollerabili gli psicofarmaci rispetto ai soggetti con più anni di malattia. Anche in questo caso però il risultato non è replicato nelle altre analisi. Nessuno studio precedente menziona tale associazione.

Dall'analisi multivariata delle sottoscale risulta una associazione positiva fra la BPRS e la sottoscala degli effetti psichici. Chi ha punteggi più alti alla BPRS totale ha anche punteggi più alti nella sottoscala degli effetti psichici, dimostrando come pazienti più gravi percepiscano gli effetti psichici più invalidanti rispetto a pazienti meno gravi.

I risultati ottenuti da questa ricerca quindi sono preliminari e necessitano un approfondimento soprattutto non appena saranno disponibili i risultati al follow up per vedere come la terapia polifarmacologica influisca sulla percezione dei soggetti e soprattutto per capire se possano esistere differenze significative nell'assunzione di un antipsicotico atipico rispetto ad uno tipico.

Quindi se adeguatamente approfonditi, i risultati dello studio possono avere importanti implicazioni per la pratica medica e per la ricerca. E' noto come ogni singola prescrizione debba tenere conto di molti aspetti diversi. Possiamo quindi suggerire che il sesso debba essere incluso fra questi aspetti quando un antipsicotico viene somministrato, poiché il risultato replica risultati precedenti. Invece altri fattori come la BPRS e la lunghezza della malattia bisogna essere più cauti e aspettare altre repliche.

Infine il test-retest ha dimostrato una affidabilità molto buona. Lo strumento della LUNBERS è affidabile e valido anche nella versione italiana.

L'utilizzo di uno strumento auto-somministrato affidabile è particolarmente importante nella valutazione della tollerabilità agli antipsicotici, considerando che l'esperienza soggettiva del paziente ha un ruolo chiave nel successo o nel fallimento di un trattamento farmacologico (Nosè, 2008). Per questo motivo, raccomandiamo fortemente l'utilizzo di misure della percezione soggettiva della tollerabilità in trials clinici futuri, in modo da aumentare l'aderenza al trattamento e gli outcomes del paziente.

7. Bibliografia

Alberti K.G., Zimmet P. & Shaw J. (2005). The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059-1062.

Alvir J.M., Lieberman J.A., Safferman A.Z., Schwimmer J.L. & Schaaf J.A. (1993). Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *New England Journal of Medicine* 329, 162-167.

Ananth J. (2005). Long term antipsychotic polypharmacy is common among Medicaid recipients with schizophrenia. *Evidence-Based Mental Health* 8, 55.

Andreasen NC (1995). Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet*. 346:477–481.

Awad AG, Voruganti LN (2004). New antipsychotics, compliance quality of life and subjective tolerability – are patients better off? *Canadian Journal of Psychiatry*. 49:297-302.

Barbui C, Cipriani A, Malvini L, Nosè M, Accordini S, Pontarollo F, Veronese A, Tansella M (2006). Turning clinical practice into research. An invitation to participate to the CHAT study . *Rivista di Psichiatria*,. 41, 5.

Barbui C, Nosè M, Bindman J, Schene A, Becker T, Mazzi MA, Kikkert M, Camara J, Born A, Tansella M (2005). Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 25: 521-526.

Barnes TRE (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*. 154:672-676.

Cannon M, Jones P (1996). Neuroepidemiology: schizophrenia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 61:604–613.

Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J., Lee K.Y., Kim S.H., Kang U.G. & Kim Y.S. (2008). Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 18, e1-e12.

Chen A (1991). Non-compliance in community psychiatry: a review of clinical interventions. *Hospital and Community Psychiatry*. 42:282-287.

Clary C, Dever A, Schweizer E (1992). Psychiatric inpatients' knowledge of medication at hospital discharge. *Hospital and Community Psychiatry*. 43:140-144.

Conley R.R. & Kelly D.L. (2001). Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 50, 898-911.

Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R (1990). Subjective utility ratings of neuroleptic in treating schizophrenia. *Psychological Medicine*. 20

Flaum M, Schultz SK (1996). The core symptoms of schizophrenia. *Ann Med*; 28: 525-531.

Freudenreich O. & Goff D.C. (2002). Review article: antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106, 323-330.

Day JC, Wood G, Dewey M, et al. (1995) A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*. 166:650-653.

Donovan JL, Blake DR (1992). Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Social Science and Medicine*. 34:507-513.

Hamer S, Haddad P (2007). Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *British Journal of Psychiatry* 191, Suppl 50, 64-70.

Henderson D.C., Kunkel L., Nguyen D.D., Borba C.P., Daley T.B., Louie P.M., Freudenreich O., Cather C., Evins AE & Goff D.C. (2006). An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113, 142-147.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*. 151:1409–1416.

Hirsh S, Bowen J, Emami J (1996). A one perspective study of the effects of life events and medication in the aetiology of schizophrenic relapse. *British Journal of Psychiatry*. 168:49-56.

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine*, monograph supplement. 20:1–97.

Jolley AG, Hirsh SR, Morrison E (1990). Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two years. *British Medical Journal*, 301:837-842.

Jones P, Cannon M (1998). The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*; 21: 1-25.

Jung HY, Kim JH, Ahn YM, Kim SC, Hwang SS, Kim YS (2005). Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) as a subjective measure of drug-induced parkinsonism and akathisia. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*. 20:41-45.

Kane J., Honigfeld G., Singer J. & Meltzer H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 45, 789-796.

Keks N (1996). Minimising the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 94:18-24.

Karow A, Schneider D, Naber D (2006). What would the patient choose? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. 39: 47-51.

Karunakaran K., Tungaraza T.E., Harborne G.C. (2007). Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *Journal of Psychopharmacology* 21, 453-456.

Kontaxakis V.P., Ferentinos P.P., Havaki-Kontaxaki B.J. & Roukas D.K. (2005). Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *European Psychiatry* 20, 409-415.

Lambert TJR, Cock N, Alcock J, Kelly DL, Conley RR (2003). Measurement of antipsychotic-induced side effects: support for the validity of self-report (LUNSERS)

versus structured interview (UKU) approach to measurement. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*. 18:405-411.

Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.R. & Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353, 1209-1223.

Lim S., Pralea C., Schnitt J., Bowers M.B. Jr & Cooper C. (2004). Possible increased efficacy of low-dose clozapine when combined with aripiprazole. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, 1284-1285.

Lin LI (1989): A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 45, 255-268.

Lin LI (2000): A note on the concordance correlation coefficient. *Biometrics*. 56, 324-325.

Lingjaerde O, Ahlfors VG, Dech P (1987). The UKU side effect rating scale for psychotropic drugs and a cross sectional study of side effects in neuroleptic treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 334: 76.

Littrell KH (1996). Beyond compliance: evaluating antipsychotic efficacy. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*. 2: 186-190.

Lund VE, Frank DI (1991). Helping the medicine go down. *Journal of Psychosocial Nursing*. 29:6-9.

Magliano L., Fiorillo A., Guarneri M., Marasco C., De Rosa C., Marangone C., Maj M.; National Mental Health Project Working Group. (2004). Prescription of psychotropic drugs to patients with schizophrenia: an Italian national survey. *European Journal of Clinical Pharmacology* 60, 513-522.

Michaels RA, Mumfors K (1989). Identifying akinesia and akathisia: the relationship between patient's self-report and nurse's assessment. *Archives of Psychiatric Nursing*. 3:97-101.

Mitsonis C.I., Dimopoulos N.P., Mitropoulos P.A., Kararizou E.G., Katsa A.N., Tsakiris F.E. & Katsanou M.N. (2007). Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: an open- label pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31, 373-377.

Morrison P, Gaskill D, Meehan T et al. (2000a). The use of the Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) in clinical practice. *Australian & New Zealand Journal of Mental Health Nursing*. 9:166-176.

Morrison P, Meehan T, Gaskill D, Lunney P, Collings P (2000b). Enhancing case managers' skills in the assessment and management of antipsychotic medication side-effects. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 34:814-821.

Mouaffak F., Tranulis C., Gourevitch R., Poirier M-F., Douki S., Olié J-P., Loo H. & Gourion D. (2006). Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 29, 28-33.

Mueser KT, McGurk SR (2004). Schizophrenia. *Lancet*;363: 2063-2072.

Naber D (2008). Subjective effects of antipsychotic drugs and their relevance for compliance and remission. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. 17,3.

Naber D, Karow A (2001). Good tolerability equals good results: the patient's perspective. *European Neuro-Psychopharmacology*. 11 (suppl. 4): 391-396.

Nosè M (2008). Tolerability of antipsychotic drugs: does patient perspective deserve consideration? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. 17,3.

Rajarethinam R., Gilani S., Tancer M. & DeQuardo J. (2003). Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophrenia Research* 60, 97-8.

Remington G., Saha A., Chong S-A. & Shammi C. (2005). Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia, Review Article. *CNS Drugs* 19, 843-872.

Rocha F.L. & Hara C. (2006). Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30, 1167-1169.

Rosenheck R, Cramer J., Xu W., Thomas J., Henderson W., Frisman L., Fye C. & Charney D. (1997). A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 337, 809-815.

Rossi A., Alberio R., Porta A., Sandri M., Tansella M. & Amaddeo F. (2004). The reliability of the Mini-International Neuropsychiatric Interview—Italian version. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24, 561-563.

Ruggeri M., Koeter M., Schene A., Bonetto C., Vasquez-Barquero J.L., Becker T., Knapp M., Knudsen H.C., Tansella M., Thornicroft G. & EPSILON Study Group. (2005). Factor solution of the BPRS-expanded version in schizophrenic outpatients living in five European countries. *Schizophrenia Research* 75, 107-117.

Sernyak M.J. & Rosenheck R. (2004). Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, 1597-1600.

Simpson JA, Angus JWS (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 212:11-19.

Tamminga CA, Buchanan RW, Gold JM (1998). The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol*; 13 Suppl 3: S21-S26.

Vorungati L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A (2000). Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophrenia Research*. 43:135-145.

Wade T, Weir D (1995). *Consumer, carer and prescriber strategies to enhance consumer compliance with psychotropic medication for severe mental illness*. Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra.

Ziegenbein M., Wittmann G., Kropp S. (2006). Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clinical Drug Investigation* 26, 117-124.

8. APPENDICE

8.1 SCHEDA RECLUTAMENTO

Numero identificativo CHAT: |__||__||__||__||__||__||

Iniziali del paziente (nome e cognome): |__||__||__||

Data di nascita: __/__/____

Sesso: M F

C lozapine
H aloperidol
A ripiprazole
T rial

Nome del medico: Data della compilazione: __/__/____

Centro reclutante:

SCHEDA 1 - RECLUTAMENTO

DA COMPILARE DA PARTE DEL MEDICO

A. CRITERI GENERALI di INCLUSIONE nello STUDIO

- Il paziente ha una diagnosi clinica di schizofrenia? SI'
- Il paziente è in trattamento con clozapina da almeno 6 mesi, ad una dose di almeno 400 mg/die (o dosi minori, a causa di effetti collaterali)? SI'
- Persistono sintomi positivi (deliri/allucinazioni, disorganizzazione)? SI'
- Il paziente ha compiuto 18 anni e risiede stabilmente in Italia? SI'
- Il paziente ha firmato il consenso informato? SI

Se si risponde SI' a tutte le domande, procedere con la compilazione della scheda come segue

ASPETTI CLINICI RILEVANTI PRESENTI AL RECLUTAMENTO

(barrare una o più opzioni)

Tentativi di fuga

Autolesionismo

Aggressività

Rischio di suicidio

Alcolismo

Deliri/allucinazioni, disorganizzazione

B. NOTIZIE SOCIO-DEMOGRAFICHE e SALUTE FISICA

- Stato civile** |___| 1=celibe/nubile; 2=coniugato/a, convivente; 3=separato/a
4=vedovo/a; 5=libero/a di stato
- Scolarità** |___| 1=analfabeta; 2=alfabetizzato senza titolo di studio; 3=licenza
elementare; 4=diploma media inferiore; 5=diploma media
superiore/laurea
- Lavoro** |___| 1=occupato; 2=disoccupato in cerca di nuova occupazione; 3=in
cerca di prima occupazione; 4=casalinga; 5=studente; 6=ritirato dal
lavoro o pensionato; 7=altra condizione (lavoro protetto)

? DOVE viene reclutato il paziente?

- |___| 1=in SPDC; 2=in ambulatorio; 3=in struttura residenziale **senza
operatore**; 4=In struttura residenziale **con operatore (< 12 h/
die)**; 5=In struttura residenziale **con operatore (> 12 h/die)**;
6=altro.....

? Negli ultimi 6 mesi DOVE ha vissuto il paziente?

- |___| 1=in SPDC; 2=a casa; ; 3=in struttura residenziale **senza
operatore**; 4=In struttura residenziale **con operatore (< 12
h/die)**; 5=In struttura residenziale **con operatore (> 12 h/die)**;
6=altro.....

Se in struttura residenziale, riportare da quando*(mese e anno)? |__|_|_|_|_|_|_|_|_|

* Inserire la data del primo inserimento assoluto in struttura residenziale (inizio del percorso riabilitativo)

? CON CHI vive il paziente?

|___|

1=da solo; 2=con familiari; 3=con altri pazienti; 4=altro.....

? Esce di propria iniziativa?

|___|

1=tutti i giorni; 2=più volte/settimana; 3=più volte/mese; 4=meno di 1 volta /mese; 5=mai

? Le uscite di propria iniziativa avvengono |___|

1=abitualmente senza operatori; 2=abitualmente accompagnato da operatori

Il paziente soffre **attualmente** di dipendenza/abuso da sostanze/alcol? **SI'** **NO**

Il paziente **in passato** ha sofferto di dipendenza/abuso da sostanze/alcol? **SI'** **NO**

Storia di epilessia? **SI'** **NO**

Ritardo mentale? **No** **Lieve** **Moderato** **Grave**

Deterioramento cognitivo su base organica? **No** **Lieve** **Moderato** **Grave**

Altre malattie organiche concomitanti? **SI'** **NO**

Se sì, indicare quali:

1. _____ 2. _____ 3. _____

? Pressione arteriosa (oggi) / **? Peso corporeo** (oggi) Kg

? Circonferenza addominale (oggi)cm **? Altezza** cm

ALLEGARE FOTOCOPIA dei più recenti esami del sangue effettuati, avendo cura di inserire,
se possibile, emocromo con formula, trigliceridi, colesterolo tot. e HDL, glicemia e prolattina

? Vi sono anomalie elettrocardiografiche (ECG)? **SI'** **NO**

Vi sono anomalie elettroencefalografiche (EEG)? **SI'** **NO**

Se SI' e se possibile, specificare quali o allegare referto

C. NOTIZIE CLINICHE

Data del primo contatto psichiatrico assoluto (anno) |__|__|__|__|

Numero **approssimativo** di ricoveri in SPDC/CSM 24h/altre strutture per acuzie |__|__|

① **Elenco dei farmaci ANTIPSICOTICI assunti in passato** (barrare una o più opzioni)

Aloperidolo	Amisulpiride
Clorpromazina	Aripiprazolo
Clotiapina	Olanzapina
Sulpiride	Quetiapina
Promazina	Risperidone

.....

① Data di **inizio della terapia con clozapina** (mese/anno) |__|__| |__|__|__|__|

① **Massimo dosaggio di clozapina** assunto in passato?

Se possibile, riportare il motivo dell'eventuale riduzione del dosaggio apportata in seguito:.....

① **Interventi non farmacologici attualmente effettuati** (barrare una o più opzioni)

- Psicoterapia strutturata (cognitiva, comportamentale, sistemica, altro)
- Colloqui di supporto psicologico (ogni _____ giorni circa)
- Colloquio psichiatrico
- Colloqui periodici con familiari
- Colloqui saltuari con familiari
- Riabilitazione (frequenza regolare presso CSM, gruppi di auto-aiuto, altro)
- Altri interventi
- Nessuno

① **In anamnesi si sono verificati gesti autolesivi?** **SI'** **NO**

Se sì, indicare quali:

① **In anamnesi si sono verificati tentativi di suicidio?** **SI'** **NO**

Se sì, indicare quante volte (più o meno):.....

① **Il paziente soffre o ha sofferto di discinesia tardiva?** **SI'** **NO**

① **Il paziente era in trattamento con depot prima dell'inserimento nello studio**

SI' NO

Se sì, indicare data dell'ultima somministrazione: __ / __ / ____

① **Stima indicativa della adesione ("compliance") del paziente alla terapia**

nulla scarsa soddisfacente ottima

BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)

1 = Non presente
2 = Molto lieve

3 = Lieve
4 = Moderato

5 = Moderatamente grave
6 = Grave

7 = Molto grave
8 = Non valutato

1. PREOCCUPAZIONI SOMATICHE	__	13. TRASCURATEZZA DELLA CURA DI SÉ	__
2. ANSIA	__	14. DISORIENTAMENTO	__
3. DEPRESSIONE	__	15. DISORGANIZZAZIONE CONCETTUALE	__
4. RISCHIO DI SUICIDIO	__	16. APPIATTIMENTO AFFETTIVO	__
5. SENTIMENTI DI COLPA	__	17. ISOLAMENTO EMOTIVO	__
6. OSTILITÀ	__	18. RALLENTAMENTO MOTORIO	__
7. ELEVAZIONE DEL TONO DELL'UMORE	__	19. TENSIONE MOTORIA	__
8. GRANDIOSITA'	__	20. MANCANZA DI COOPERAZIONE	__
9. SOSPETTOSITA'	__	21. ECCITAMENTO	__
10. ALLUCINAZIONI	__	22. DISTRAIBILITA'	__
11. CONTENUTO INSOLITO DEL PENSIERO	__	23. IPERATTIVITÀ MOTORIA	__
12. COMPORTAMENTO BIZZARRO	__	24. MANIERISMI E POSTURE	__

Note:

Per codificare la maggior parte degli item della BPRS si deve tener conto sia della frequenza sia della gravità dei sintomi. Può talvolta capitare che frequenza e gravità non corrispondano. In questi casi si suggerisce di utilizzare il principio gerarchico, cioè di assegnare il punteggio più elevato, sia che corrisponda alla frequenza, sia che corrisponda alla gravità. Allo stesso modo, quando la definizione operativa contiene un "E/O", al paziente dovrebbe essere assegnato il punteggio più alto delle due alternative. Per esempio, se un paziente presenta allucinazioni persistenti per tutto il giorno (punteggio 7), ma le allucinazioni interferiscono solo in maniera limitata con il funzionamento del paziente stesso (punteggio 5), il valutatore dovrebbe comunque dare il punteggio 7.

Quando non si riesce a risolvere le contraddizioni tra ciò che il paziente dice e ciò che si viene a sapere dalle altre fonti di informazione, bisogna far ricorso al proprio giudizio clinico e dare fiducia alla fonte che si considera più attendibile. Si raccomanda di prendere nota sul modulo di codifica della BPRS di queste contraddizioni e di precisare perché si è scelto quel particolare punteggio.

Frequenza dei sintomi

Le espressioni *raramente*, *talvolta*, *spesso*, possono essere interpretate in modo differente dai diversi inter-vistatori. Si suggerisce di adottare i riferimenti seguenti, ricordando comunque che per scegliere il livello di gravità di un sintomo occorre tener presente non solo la frequenza e la durata, ma anche l'intensità:

- *raramente, occasionalmente, occasionale o raro*:
durata: meno del 10% del tempo nel periodo di riferimento;
frequenza di episodi in un periodo di riferimento di un mese: 1 o 2 manifestazioni;
- *talvolta, alcuni/e*:
durata: meno del 25% del tempo nel periodo di riferimento;
frequenza di episodi in un periodo di riferimento di un mese: presenza in 3-7 giorni;
- *spesso, frequentemente, molti*:
durata: 25-50% del tempo nel periodo di riferimento;
frequenza di episodi in un periodo di riferimento di un mese: presenza in 8-14 giorni;
- *molto spesso, molto frequentemente, quasi sempre, molto frequenti*:
durata: più del 50% del tempo nel periodo di riferimento;
frequenza di episodi in un periodo di riferimento di un mese: presenza in 15 o più giorni.

Domande da porre al paziente

Le è mai capitato di credere che qualcuno la stava spiando o stava complottando contro di lei o cercava di danneggiarla? **SI'** **NO**

Le è mai capitato di credere che qualcuno le leggeva nel pensiero o poteva udire i suoi pensieri o che lei poteva leggere il pensiero degli altri o udire i pensieri degli altri? **SI'** **NO**

Le è mai capitato che qualcuno o qualche forza esterna potesse inserire nella sua mente pensieri non suoi, o costringerla ad agire in un modo diverso dal suo solito? Ha mai sentito di essere posseduto dal demonio? **SI'** **NO**

Le è mai capitato di credere che le venivano inviati messaggi particolari attraverso la TV, la radio o i giornali o di credere che persone che lei non conosceva personalmente fossero interessate a lei in maniera particolare? **SI'** **NO**

I suoi familiari o i suoi amici hanno mai considerato qualche sua idea o convinzione strana o insolita? Per esempio, ha mai sentito di essere posseduto dal demonio? **SI'** **NO**

Le è mai capitato di udire cose che gli altri non potevano udire come, ad esempio, delle voci? Ha mai udito una voce che commentava i suoi pensieri o il suo comportamento, o ha mai udito due o più voci che parlavano tra di loro? **SI'** **NO**

Le è mai capitato, da sveglia, di avere visioni o di vedere cose che gli altri non potevano vedere? **SI'** **NO**

Domande per il medico

Attualmente il paziente presenta incoerenza, linguaggio disorganizzato o un evidente allentamento dei nessi associativi? **SI'** **NO**

Attualmente il paziente presenta un comportamento disorganizzato o catatonico? **SI'** **NO**

Durante l'intervista prevalgono i sintomi negativi della schizofrenia, per esempio, importante appiattimento affettivo, povertà di linguaggio (alogia) o un'incapacità di iniziare o di portare a termine attività finalizzate (abulia)? **SI'** **NO**

Il paziente presenta difficoltà di funzionamento o è stato trattato o ricoverato per la presenza di sintomi psicotici? **SI'** **NO**

In base alla propria esperienza, la difficoltà di funzionamento dovuta ai sintomi psicotici può essere considerata da moderata a grave? **SI'** **NO**

La durata totale della psicosi è stata superiore ai 6 mesi? **SI'** **NO**

Il paziente soddisfa i criteri per un episodio depressivo maggiore o

maniacale/ipomaniacale attuale o in anamnesi?

SI' NO

**Dopo aver compilato la "Scheda 1 – Reclutamento",
procedere come segue:**

?

**Assieme alla clozapina, un trattamento in combinazione con
aloperidolo o aripiprazolo è clinicamente ragionevole?
(considerando la necessità di sospendere tutti gli altri antipsicotici,
inclusi i depot e fatta eccezione per la clozapina)**

SI'

**Coorte
RANDOMIZZATA**

NO

**Coorte
OSSERVAZIONALE**

TELEFONARE (orario ufficio)

al numero **349 6580119**

per inserire il paziente nella coorte randomizzata, cioè per conoscere quale trattamento dovrà essere aggiunto alla clozapina, compilare la scheda farmaci al reclutamento e spedire tutte le schede e il consenso informato firmato via fax al Centro OMS della Università di Verona.

Conservare la scheda variazioni di terapia e utilizzarla per riportare tutti i cambiamenti di terapia che verranno effettuati nei prossimi tre mesi (cioè fino al primo follow-up).

FAX: 045-585871

Le schede compilate possono essere spedite anche tramite posta elettronica all'indirizzo:

studio.chat@medicina.univr.it

TELEFONARE (orario ufficio)

al numero **349 6580119**

per inserire il paziente nella coorte osservazionale, quindi compilare la scheda farmaci al reclutamento e spedire tutte le schede e il consenso informato firmato via fax al Centro OMS della Università di Verona. Conservare la scheda variazioni di terapia e utilizzarla per riportare tutti i cambiamenti di terapia che verranno effettuati nei prossimi tre mesi (cioè fino al primo follow-up).

FAX: 045-585871

Le schede compilate possono essere spedite anche tramite posta elettronica all'indirizzo:

studio.chat@medicina.univr.it

IL PAZIENTE È STATO ASSEGNATO A (barrare una sola opzione):

- COORTE RANDOMIZZATA con ARIPIPRAZOLO**
- COORTE RANDOMIZZATA con ALOPERIDOLO**
- COORTE OSSERVAZIONALE (indicare il motivo:
.....)**

D. FARMACI AL RECLUTAMENTO

Riportare la TERAPIA FARMACOLOGICA al momento dell'inizio dello studio per tutti i pazienti inseriti sia nella coorte randomizzata sia in quella osservazionale

(PER I PAZIENTI INSERITI NELLA COORTE RANDOMIZZATA, INSERIRE IL DOSAGGIO INIZIALE IMPOSTATO E POI AGGIORNARE DI VOLTA IN VOLTA LA TERAPIA NELL'APPOSITA SCHEDA 2 - "SCHEDA VARIAZIONE TERAPIA")

DATA __ / __ / ____

	Farmaco	Dose (mg/die)
Antipsicotici	CLOZAPINA SI'	
	ALOPERIDOLO ? SI' NO	
	ARIPIPRAZOLO ? SI' NO	
Antidepressivi		
Benzodiazepine		
Stabilizzanti dell'umore		
Anticolinergici		
Altri farmaci		

In qualsiasi momento dello studio si verificano EFFETTI COLLATERALI


COMPILARE la SCHEDA 4 - "SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA"

DA COMPILARE DA PARTE DEL PAZIENTE
(eventualmente con l'aiuto del medico o di un operatore)

Per favore, indichi se nell'ultimo mese ha lamentato i seguenti effetti collaterali, mettendo una crocetta dove ritiene appropriato

	Assente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
1. Eritema					
2. Difficoltà a stare sveglio di giorno					
3. Naso che cola					
4. Aumento dei sogni					
5. Mal di testa					
6. Bocca secca					
7. Gonfiore al petto					
8. Geloni					
9. Difficoltà a concentrarsi					
10. Stitichezza					
11. Perdita dei capelli					
12. Urine più scure del solito					
13. Irregolarità del ciclo					
14. Tensione					
15. Vertigini					
16. Nausea					
17. Aumento del desiderio sessuale					
18. Stanchezza					
19. Rigidità muscolare					
20. Palpitazioni					
21. Difficoltà a ricordare le cose					
22. Perdita di peso					
23. Mancanza di emozioni					
24. Difficoltà a raggiungere l'orgasmo					

	Assente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
25. Fragilità delle unghie					
26. Depressione					
27. Aumento della sudorazione					
28. Ulcere in bocca					
29. Lentezza nei movimenti					
30. Pelle grassa					
31. Sonnolenza					
32. Difficoltà ad urinare					
33. Vampate al volto					
34. Spasmi muscolari					
35. Sensibilità al sole					
36. Diarrea					
37. Aumento della salivazione					
38. Visione offuscata					
39. Aumento di peso					
40. Irrequietezza					
41. Difficoltà ad addormentarsi					
42. Dolore ai muscoli del collo					
43. Tremori					
44. Formicolii					
45. Dolori articolari					
46. Diminuzione del desiderio sessuale					
47. Macchie nuove o insolite sulla pelle					
48. Movimenti involontari del corpo					
49. Prurito					
50. Mestruazioni meno frequenti					
51. Aumento della quantità di urina					

8.2 SCHEDA VARIAZIONI DI TERAPIA

C lozapine
H aloperidol
A riperidolo
T riperidolo

Numero identificativo CHAT: |__||__||__||__||__|

Iniziali del paziente (nome e cognome): |__||__||__|

Data di nascita: __ / __ / ____

Sesso: (M) (F)

Nome del medico:	Data della compilazione: __ / __ / ____
Centro reclutante:	
.....	

SCHEDA 2 – VARIAZIONI di TERAPIA

da COMPILARE da parte del medico DURANTE LO STUDIO

Riportare TUTTE le VARIAZIONI DI TERAPIA FARMACOLOGICA effettuate SUCCESSIVAMENTE all'ULTIMA VALUTAZIONE per lo studio CHAT

TERAPIA:			VARIAZIONE:			
Data	Farmaco	mg/die	Aumento dosaggio	Diminuzione	Aggiunta farmaco*	Stop*

- *Coorte RANDOMIZZATA: (i) se si interrompe il trattamento con clozapina, aripiprazolo o aloperidolo OPPURE (ii) se si aggiunge stabilmente in terapia un farmaco antipsicotico **COMPILARE SUBITO LA "SCHEDA 3 - FOLLOW-UP" e INVIARLA AL CENTRO OMS dell'Università di Verona (fax: 045 585871)***

8.3 SCHEDA FOLLOW-UP

C lozapine
H aloperidol
A ripiprazole
T rial

Numero identificativo CHAT: |__||__||__||__||__||__|

Iniziali del paziente (nome e cognome): |__||__||__|

Data di nascita: __ / __ / ____

Sesso: (M) (F)

Nome del medico:Data della compilazione: __ / __ / ____

Centro reclutante:

SCHEDA 3 – FOLLOW UP

DA COMPILARE DA PARTE DEL MEDICO

A. INDICATORE DI ESITO PRIMARIO

Il paziente rientra nella coorte |__| 1=randomizzata; 2=osservazionale

Se il paziente rientra nella coorte randomizzata, compilare la sezione qui sotto riportata, altrimenti passare alla pagina successiva

Se nella coorte randomizzata, specificare il trattamento di allocazione

Clozapina + ALOPERIDOLO

Clozapina + ARIPIPRAZOLO

Dall'ultima valutazione effettuata, il trattamento combinato assegnato al momento della randomizzazione (barrare UNA SOLA OPZIONE):

- non è stato interrotto e non sono stati somministrati altri antipsicotici
- non è stato interrotto, ma sono stati somministrati occasionalmente altri antipsicotici, in totale per |__||__| giorno/i
- non è stato interrotto, ma sono stati aggiunti stabilmente in terapia uno o più antipsicotici
- è stato temporaneamente interrotto per |__||__| giorno/i
- è stato definitivamente interrotto il giorno __ / __ / ____ per il seguente motivo.....

B. NOTIZIE CLINICHE E SALUTE FISICA

① **Dall'ultima valutazione, sono insorte NUOVE malattie organiche? SI' NO**

Se sì, indicare quali: 1. _____ 2. _____
3. _____ 4. _____

① **Pressione arteriosa** (oggi) / ① **Peso corporeo** (oggi) Kg

① **Circonferenza addominale** (oggi) cm ① **Altezza** cm

ALLEGARE FOTOCOPIA dei più recenti esami del sangue effettuati, avendo cura di inserire, se possibile, emocromo con formula, trigliceridi, colesterolo tot. e HDL, glicemia e prolattina

① **Vi sono anomalie elettrocardiografiche** (ECG)? **SI'** **NO**

Vi sono anomalie elettroencefalografiche (EEG)? **SI'** **NO**

Se SI' e se possibile, specificare quali o allegare referto.....

① **Dall'ultima valutazione, ricoveri in SPDC/CSM 24h/altre strutture per acuzie?**

SI' NO

Se sì, compilare la "TABELLA RICOVERI" qui sotto:

Data inizio	Data fine	Motivo

① **Interventi non farmacologici attualmente in corso** (barrare una o più opzioni)

- Psicoterapia strutturata (cognitiva, comportamentale, sistemica, altro)
- Colloqui di supporto psicologico (ogni _____ giorni circa)
- Colloquio psichiatrico
- Colloqui con familiari (barrare un'opzione, se **saltuari** o **periodici**)
- Riabilitazione (frequenza regolare presso CSM, gruppi di auto-aiuto, altro)
- Altri interventi
- Nessuno

① **Dall'ultima valutazione, si sono verificati gesti autolesivi? SI' NO**

Se sì, indicare quali:

① **Il paziente soffre attualmente di discinesia tardiva? SI' NO**

① **Il paziente è in trattamento con antipsicotici depot? SI' NO**

Se sì, indicare data dell'ultima somministrazione: ___ / ___ / _____

① **Stima indicativa della adesione ("compliance") del paziente alla terapia**

nessuna scarsa soddisfacente ottima

C. FARMACI AL FOLLOW UP

Riportare **TUTTI I FARMACI** che il paziente sta assumendo al momento del follow up
(sia per i pazienti della coorte randomizzata che per quelli della coorte osservazionale)

DATA __ / __ / ____

	Farmaco		Dose (mg/die)
Antipsicotici	CLOZAPINA	SI' NO	
	ALOPERIDOLO ?	SI' NO	
	ARIPIPRAZOLO ?	SI' NO	
Antidepressivi			
Benzodiazepine			
Stabilizzanti dell'umore			
Anticolinergici			
Altri farmaci			

DA COMPILARE DA PARTE DI UN OPERATORE NON DIRETTAMENTE COINVOLTO NELLO STUDIO (se coorte randomizzata) oppure DALLO PSICHIATRA CURANTE (se coorte osservazionale)

BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)

1 = Non presente
2 = Molto lieve

3 = Lieve
4 = Moderato

5 = Moderatamente grave
6 = Grave

7 = Molto grave
8 = Non valutato

1. PREOCCUPAZIONI SOMATICHE	__	13. TRASCURATEZZA DELLA CURA DI SÉ	__
2. ANSIA	__	14. DISORIENTAMENTO	__
3. DEPRESSIONE	__	15. DISORGANIZZAZIONE CONCETTUALE	__
4. RISCHIO DI SUICIDIO	__	16. APPIATTIMENTO AFFETTIVO	__
5. SENTIMENTI DI COLPA	__	17. ISOLAMENTO EMOTIVO	__
6. OSTILITÀ	__	18. RALLENTAMENTO MOTORIO	__
7. ELEVAZIONE DEL TONO DELL'UMORE	__	19. TENSIONE MOTORIA	__
8. GRANDIOSITA'	__	20. MANCANZA DI COOPERAZIONE	__
9. SOSPETTOSITA'	__	21. ECCITAMENTO	__
10. ALLUCINAZIONI	__	22. DISTRAIBILITA'	__
11. CONTENUTO INSOLITO DEL PENSIERO	__	23. IPERATTIVITÀ MOTORIA	__
12. COMPORTAMENTO BIZZARRO	__	24. MANIERISMI E POSTURE	__

Note:

.....
.....
Per codificare la maggior parte degli item della BPRS si deve tener conto sia della frequenza sia della gravità dei sintomi. Può talvolta capitare che frequenza e gravità non corrispondano. In questi casi si suggerisce di utilizzare il principio gerarchico, cioè di assegnare il punteggio più elevato, sia che corrisponda alla frequenza, sia che corrisponda alla gravità.

Compilatore (nome e cognome) _____

DOMANDA: solo per i pazienti della coorte randomizzata

Secondo il compilatore, questo paziente, in aggiunta alla clozapina, sta assumendo:

ARIPIPRAZOLO

ALOPERIDOLO

DA COMPILARE DA PARTE DEL PAZIENTE
(eventualmente con l'aiuto del medico o di un operatore)

Per favore, indichi se nell'ultimo mese ha lamentato i seguenti effetti collaterali, mettendo una crocetta dove ritiene appropriato

	Assente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
1. Eritema					
2. Difficoltà a stare sveglio di giorno					
3. Naso che cola					
4. Aumento dei sogni					
5. Mal di testa					
6. Bocca secca					
7. Gonfiore al petto					
8. Geloni					
9. Difficoltà a concentrarsi					
10. Stitichezza					
11. Perdita dei capelli					
12. Urine più scure del solito					
13. Irregolarità del ciclo					
14. Tensione					
15. Vertigini					
16. Nausea					
17. Aumento del desiderio sessuale					
18. Stanchezza					
19. Rigidità muscolare					
20. Palpitazioni					
21. Difficoltà a ricordare le cose					
22. Perdita di peso					
23. Mancanza di emozioni					
24. Difficoltà a raggiungere l'orgasmo					
	Assente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo

<p>25. Fragilità delle unghie</p> <p>26. Depressione</p> <p>27. Aumento della sudorazione</p> <p>28. Ulcere in bocca</p> <p>29. Lentezza nei movimenti</p> <p>30. Pelle grassa</p> <p>31. Sonnolenza</p> <p>32. Difficoltà ad urinare</p> <p>33. Vampate al volto</p> <p>34. Spasmi muscolari</p> <p>35. Sensibilità al sole</p> <p>36. Diarrea</p> <p>37. Aumento della salivazione</p> <p>38. Visione offuscata</p> <p>39. Aumento di peso</p> <p>40. Irrequietezza</p> <p>41. Difficoltà ad addormentarsi</p> <p>42. Dolore ai muscoli del collo</p> <p>43. Tremori</p> <p>44. Formicolii</p> <p>45. Dolori articolari</p> <p>46. Diminuzione del desiderio sessuale</p> <p>47. Macchie nuove o insolite sulla pelle</p> <p>48. Movimenti involontari del corpo</p> <p>49. Prurito</p> <p>50. Mestruazioni meno frequenti</p> <p>51. Aumento della quantità di urina</p>					
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--

***Dopo aver compilato la "Scheda 3 – Follow up",
procedere come segue:***

SPEDIRE VIA FAX AL NUMERO 045 585871

□ **Scheda 3 - Follow-up**

+

□ **Scheda 2 - Variazioni di terapia**

***dove sono stati riportati i cambiamenti di terapia avvenuti nell'arco di
tempo intercorso dall'ultima valutazione effettuata per lo studio CHAT***

OPPURE

**Le schede compilate possono essere spedite
anche tramite posta elettronica all'indirizzo:**

studio.chat@medicina.univr.it

**In qualsiasi momento dello studio si dovessero
verificare EFFETTI COLLATERALI**



**COMPILARE la SCHEDA 4 -
"SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA"**

8.4 SCHEDA SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA

SCHEDA 4 – SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA

Numero identificativo CHAT: |__||__||__||__||__||__||

Iniziali del paziente (nome e cognome): |__||__||__||

Data di nascita: __/__/____

Sesso:

M

F

C lozapine
H aloperidol
A ripiprazole
T rial

**RIPORTARE QUALSIASI REAZIONE AVVERSA NEI PAZIENTI INSERITI
NELLA COORTE RANDOMIZZATA O OSSERVAZIONALE**

Il paziente rientra nella coorte |__| 1=randomizzata; 2=osservazionale

Quale farmaco è verosimilmente responsabile della reazione avversa?

Clozapina Aloperidolo Aripiprazolo Altro

Dose (mg/die)	Data inizio trattamento	Data interruzione (SE SOSPEO)

Quale reazione avversa?

Tipo di reazione	Durata della reazione		Esito (in risoluzione, risolto, persiste)
	Data d'inizio	Data di fine	

Il paziente è stato ospedalizzato a causa della reazione? **SI'** **NO**

Altri farmaci assunti negli ultimi 3 mesi?

Nome commerciale	Via di somministrazione	Dose (mg/die)	Assunzione del farmaco		Indicazione terapeutica
			Data inizio	Data fine	

Firma del medico data

Nome in stampatello telefono

Compilata la scheda, spedirla alla Segreteria dello studio CHAT (fax 045 585871)

8.5 MODULO CONSENSO INFORMATO

C lozapine
H aloperidol
A rипiprazole
T rial

World Health Organisation Collaborative Centre
for Research and Training in Mental Health
and Service Evaluation
University of Verona
Verona, Italy



Luogo e data _____

Io sottoscritto/a _____ nato a _____
residente a _____ in via _____

dichiaro

di accettare la proposta di sottopormi alla sperimentazione clinica denominata

Trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo verso trattamento combinato con clozapina e aloperidolo in soggetti con schizofrenia. Studio clinico controllato pragmatico di superiorità

Sono stato/a adeguatamente informato/a circa gli scopi dello studio e le metodiche dello stesso, in particolare sono consapevole della necessità di osservare le indicazioni e le regole che mi sono state illustrate e che ho perfettamente compreso.

Sono a conoscenza dei benefici che mi possono derivare dalla partecipazione allo studio, ma anche degli eventuali rischi e di tutti i disagi connessi.

Mi è stato spiegato che dal nuovo trattamento ci si attendono risultati migliori o comunque vantaggi rispetto ai trattamenti oggi in uso; ad ogni modo mi è stato assicurato che non subirò, prevedibilmente, alcun aggravamento delle mie condizioni cliniche né vi sarà un ritardo nei tempi solitamente necessari, in casi analoghi, per la guarigione, per la stabilizzazione della patologia o per il controllo della sintomatologia.

Sono consapevole che in qualsiasi momento potrò sospendere la sperimentazione ed esigere di essere curato/a con le terapie ordinarie per la patologia di cui soffro, senza obbligo da parte mia di motivare la decisione, a meno che la stessa non derivi dalla comparsa di disturbi o effetti indesiderati o non previsti, nel qual caso mi impegno sin da ora a comunicarne tempestivamente al medico sperimentatore natura ed entità.

C lozapine
H aloperidol
A rипiprazole
T rial

World Health Organisation Collaborative Centre
for Research and Training in Mental Health
and Service Evaluation
University of Verona



Dichiaro che il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di denaro o di altri benefici, né da obblighi di gratitudine o di amicizia e/o parentela nei confronti del medico sperimentatore.

Acconsento che le notizie riguardanti la sperimentazione, limitatamente a quelle che potrebbero rivelarsi utili ai fini della mia salute, vengano trasmesse al mio medico curante, dott. _____

Autorizzo sin d'ora l'utilizzo e la divulgazione, in forma anonima e per sole finalità scientifiche e amministrative e nell'osservanza delle vigenti norme sulla tutela della riservatezza, dei risultati della sperimentazione, compresi i dati clinici che mi riguardano.

Firma

Il Medico Sperimentatore

(nome in stampatello)

Testimone

(nome in stampatello)

Allegato: n. _____ fogli contenenti notizie sugli scopi, metodi, benefici attesi e rischi, connessi con la sperimentazione.