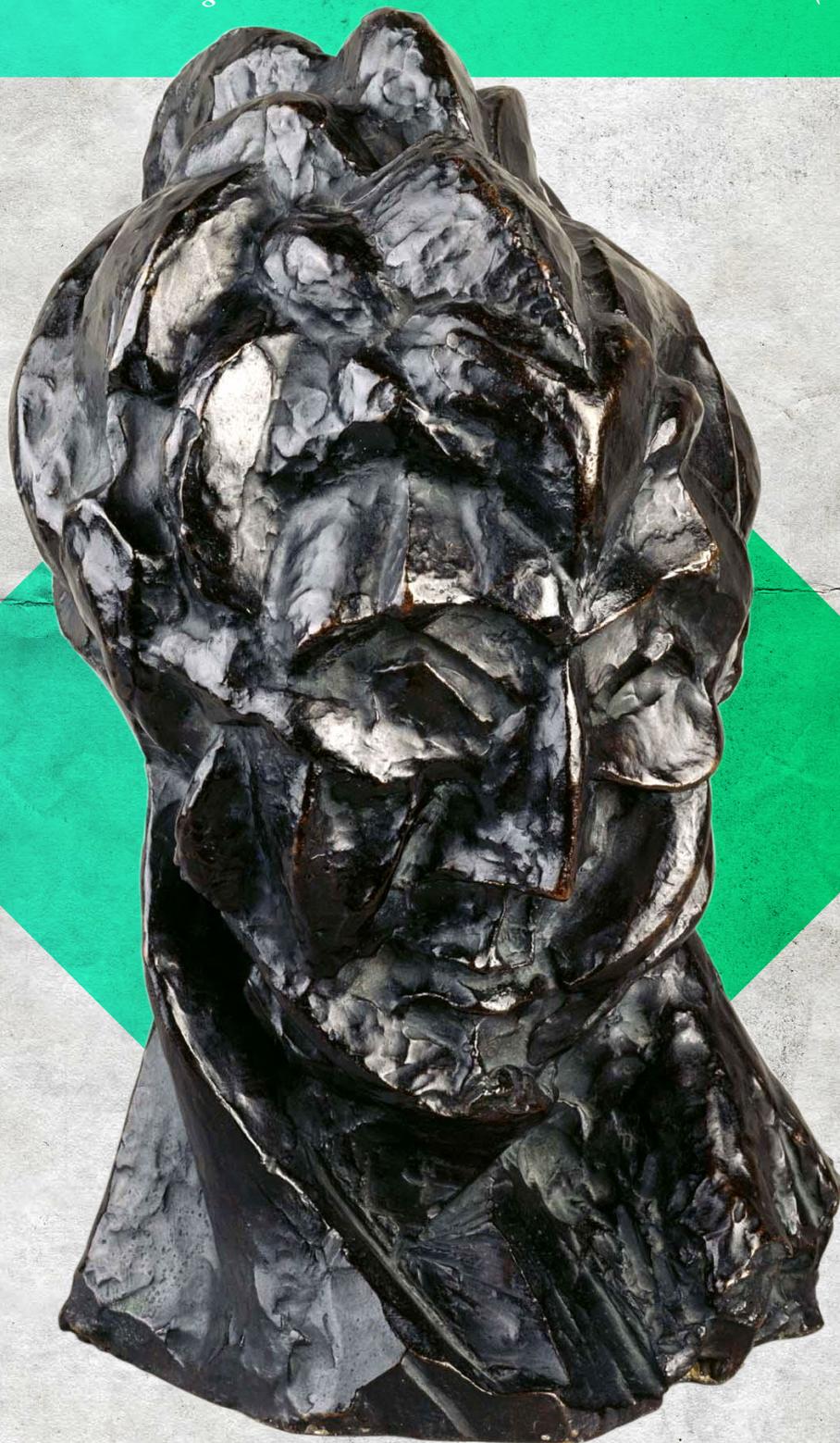




PSICHIATRIA OGGI

Fatti e opinioni dalla Lombardia

Organo della Sezione Regionale Lombarda della Società Italiana di Psichiatria (SIP-Lo)



Il valore della ricerca.

Avere soluzioni terapeutiche innovative significa migliorare la vita delle persone dal punto di vista umano, sociale ed economico. Ma non sarebbe possibile senza nuove e incoraggianti scoperte in ambito farmaceutico: per questo motivo Janssen sostiene la ricerca globale all'interno dei propri laboratori e collabora con le realtà accademiche, scientifiche, industriali, istituzionali.

Giorno dopo giorno, Janssen affronta sfide sempre più complesse nel campo della medicina, rimanendo al fianco dei pazienti in molte delle principali aree terapeutiche: neuroscienze, infettivologia e vaccini, immunologia, malattie cardiovascolari e metaboliche, oncologia ed ematologia. Al tempo stesso promuove la sostenibilità del sistema salute con modelli innovativi di accesso e programmi di formazione e informazione.

Il valore della ricerca è solo uno dei cardini su cui si basa l'operato di Janssen in Italia: da 40 anni al servizio della ricerca per un mondo più sano.

Janssen. Più vita nella vita.

janssen 



Antipsicotici e Tollerabilità

Un algoritmo per la gestione clinica degli effetti indesiderati

Giancarlo Cerveri MD PhD, Claudio Mencacci**

SCOPO DELLA RICERCA

Con la presente ricerca si cerca di valutare in modo globale il rischio e la gestione di alcuni effetti indesiderati associati all'utilizzo di antipsicotici. Particolare attenzione è posta agli effetti di tipo metabolico, cardiologico ed endocrinologico. Oltre ad un'analisi dei dati di letteratura presenti su quest'argomento, si è cercato di definire strumenti di facile utilizzo per la pratica clinica, al fine di creare materiale educativo che possa essere utilizzato con facilità nei servizi di salute mentale per innalzare gli standard assistenziali forniti ai soggetti affetti da patologie psichiatriche severe.

INTRODUZIONE

Il numero delle opzioni di trattamento per la Schizofrenia ed il Disturbo Bipolare sono aumentate in modo sostanziale nel corso degli ultimi anni grazie allo sviluppo di nuovi antipsicotici atipici con profili recettoriali diversi. In parallelo si sono estese le conoscenze relative agli effetti indesiderati degli antipsicotici sulla salute fisica del paziente con un'accresciuta attenzione all'importanza nella corretta scelta del trattamento in relazione al rapporto tra salute mentale e salute fisica (Kahn et al., 2015).

Con maggiore rilevanza si è poi approfondito il tema delle modalità con cui vengono proposti i trattamenti e l'importanza dell'area legata agli stili di vita.

In un recente Audit del Royal College of Schizophrenia (2014) un significativo numero di questioni sono state sollevate rispetto agli standard correnti nell'assistenza e cura offerta per la patologia schizofrenica. In particolare, è stato osservato che interventi precoci ed implementazioni nella continuità delle cure garantiscono un miglior outcome del disturbo. Oltre ai trattamenti, fattori attinenti alle abitudini di vita giocano un ruolo significativo nel decorso della patologia. Numerose ricerche in letteratura hanno dimostrato un forte legame tra utilizzo di cannabinoidi e peggior decorso della patologia (Schoeler et al., 2016), ma anche l'utilizzo di tabacco risulta associato ad un aumentato rischio di psicosi e ad un più precoce esordio (Gurillo et al., 2015). Ulteriori ricerche sono necessarie per comprendere come lo stile di vita agisca sul decorso della patologia e in particolare come intervenire sul rischio di obesità e alterazione metaboliche.

Attualmente per il trattamento della patologia schizofrenica abbiamo una vasta scelta di avvio di diversi percorsi di cura. Le evidenze di letteratura suggeriscono che gli antipsicotici atipici, pur non manifestando un profilo di efficacia significativamente dissimile dagli antipsicotici di prima generazione, presentano un profilo di tollerabilità nettamente superiore, in particolar modo per quanto riguarda gli effetti extrapiramidali.

È stato d'altro canto osservato come l'impatto di queste molecole sugli effetti endocrini, cardiovascolari e metabolici risulti molto diverso.

È rilevante ricordare che oltre al tema della tollerabilità esiste la questione della non risposta o risposta parziale ai trattamenti con antipsicotici, che coinvolge secondo alcuni autori fino al 30% del totale dei soggetti trattati. È questo un altro aspetto centrale nella scelta della terapia

antipsicotica e del suo management nel corso del tempo (Harvey and Rosenthal, 2016).

Un approccio olistico è dunque la chiave per ottenere un buon outcome. Tale approccio include quanto segue:

1. Assicurare al paziente scelte terapeutiche appropriate rispetto ai propri stili di vita.
2. Prescrivere attentamente il trattamento farmacologico più appropriato (basandosi non solo sull'efficacia ma anche sul profilo di tollerabilità)
3. Fornire il trattamento più adatto in base alle caratteristiche del paziente e al decorso della malattia.
4. Modulazione del trattamento e monitoraggio nei soggetti resistenti o non responder ai trattamenti proposti.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEGLI ANTIPSICOTICI ATIPICI: DAI CLINICAL TRIALS ALLA REALTÀ CLINICA

L'efficacia degli antipsicotici viene definita in funzione della risposta clinica che questi determinano in fase acuta, della capacità di indurre remissione e, nel lungo periodo, della capacità di determinare una recovery (Carbon and Correl, 2014). Un trattamento continuativo con antipsicotici in soggetti affetti da schizofrenia ha come obiettivo non soltanto la riduzione dell'intensità dei sintomi, ma anche un miglioramento del funzionamento globale della persona. D'altra parte anche le persone che presentano una riduzione dei sintomi possono permanere in una condizione di insoddisfacente funzionamento. È stato inoltre osservato che approssimativamente il 50% dei soggetti con andamento cronico non mantengono una remissione sintomatologica stabile oltre i 6 mesi (Carbon and Correl 2014).

I dati a lungo termine sono spesso relativi a pazienti in carico continuativo ai servizi psichiatrici e che manifestano una patologia particolarmente severa. Una recente metanalisi condotta da Jaaskelainen e coll. (2013) dei dati di oltre 50 anni di ricerche su questa tipologia di studi, riporta che la mediana di recovery è solo del

13,5%. Inoltre, dalla metanalisi emerge che questo dato è addirittura inferiore nei soggetti al primo episodio nonostante presentino un tasso superiore rispetto ai soggetti con patologia cronica sia di risposta che di remissione. La recovery è un obiettivo difficile da raggiungere con circa l'80% dei pazienti che va incontro a recidiva entro 36 mesi dalla sospensione del trattamento con antipsicotico. La recidiva risulta un fattore determinante nell'indurre una peggior recovery con un incremento di rischio di risposta parziale e resistenza ai trattamenti (Carbon and Correl, 2014).

L'EFFICACIA DEGLI ANTIPSICOTICI AL PRIMO EPISODIO DI SCHIZOFRENIA

I soggetti al primo episodio del disturbo Schizofrenico sono solitamente i più responsivi al trattamento e generalmente necessitano di dosaggi medio bassi (Zhang et al., 2013). D'altro canto essi mostrano una particolare sensibilità agli effetti indesiderati. Tale condizione porta spesso alla sospensione dei trattamenti con successiva ricaduta. Sulle differenze di efficacia tra antipsicotici di prima e seconda generazione esiste in letteratura un ampio dibattito. Emerge però un vantaggio a favore degli antipsicotici di seconda generazione per quanto riguarda la sintomatologia depressiva e cognitiva. In sintesi, il tasso di interruzione dei trattamenti in soggetti al primo episodio di schizofrenia risulta più elevato nei soggetti trattati con antipsicotici di prima generazione rispetto a quelli di seconda generazione (Zhang et al., 2013). Quando una persona ritiene che la patologia di cui soffre non sia più sintomatica, ma che gli effetti indesiderati della terapia che sta assumendo impattano sulla sua vita (aumento di peso, sedazione, ecc.), può "decidere" di sospendere i trattamenti. Il bilanciamento tra efficacia e tollerabilità è la chiave per ottenere la prevenzione delle recidive e l'aderenza ai trattamenti proposti. Interventi multidisciplinari centrati sul coinvolgimento del paziente, la continuità delle cure, la prevenzione delle ricadute, la salute fisica ed il recupero del funzionamento sono la

cornice di riferimento per un adeguato progetto di cura nel trattamento di un primo episodio di schizofrenia.

EFFICACIA DEGLI ANTIPSICOTICI IN SOGGETTI CON EPISODI MULTIPLI DI SCHIZOFRENIA

In letteratura è presente un amplissimo dibattito sulla superiorità di alcuni antipsicotici rispetto ad altri. Se per la clozapina esistono solide evidenze in questa direzione, la metanalisi condotta da Leucht e coll ottenuta tramite i dati di 212 Randomized Clinical Trial (2013) ha ottenuto una differenziazione più incerta per gli altri antipsicotici in termini di efficacia. Esiste invece un ampio consenso in letteratura sul fatto che, una volta ottenuta una risposta clinica, la terapia di mantenimento rappresenti il più importante fattore di garanzia della stabilità clinica del paziente (Kishimoto et al. 2013; Leucht et al. 2012).

DIFFERENZIARE I TRATTAMENTI CON ANTIPSICOTICI IN FUNZIONE DEL PROFILO DI TOLLERABILITÀ

Mentre le differenze di efficacia tra le diverse molecole sono limitate, la tipologia e la severità degli effetti indesiderati varia in modo ampio all'interno del gruppo degli antipsicotici di seconda generazione. Gli eventi avversi clinicamente rilevanti includono effetti extrapiramidali, aumento di peso, effetti metabolici, effetti cardiovascolari, disfunzioni sessuali, iperprolattinemia, effetti antimuscarinici, discrasia ematica e sedazione.

Tutti questi effetti, non solo aumentano la morbilità fisica associata alla patologia psichica, ma possono impattare sulla qualità di vita (QoL), aumentare lo stigma associato al disturbo e diminuire l'aderenza alle terapie (Haddad and Sharma, 2007; Leucht et al. 2013). Così il clinico dovrebbe prendere in considerazione la migliore gestione possibile degli eventi avversi degli antipsicotici sia per la loro diretta rilevanza sia per migliore efficacia e recupero funzionale tramite il miglioramento dell'aderenza spesso ridotta proprio per gli effetti indesiderati.

Metanalisi dei dati provenienti dai clinical trials hanno dimostrato chiare differenze tra antipsicotici in merito al rischio di indurre aumento di peso, iperprolattinemia, allungamento QTc, sedazione. A tal proposito aripiprazolo e lurasidone sono quelli che presentano il miglior profilo di sicurezza e tollerabilità (Grafico 1).

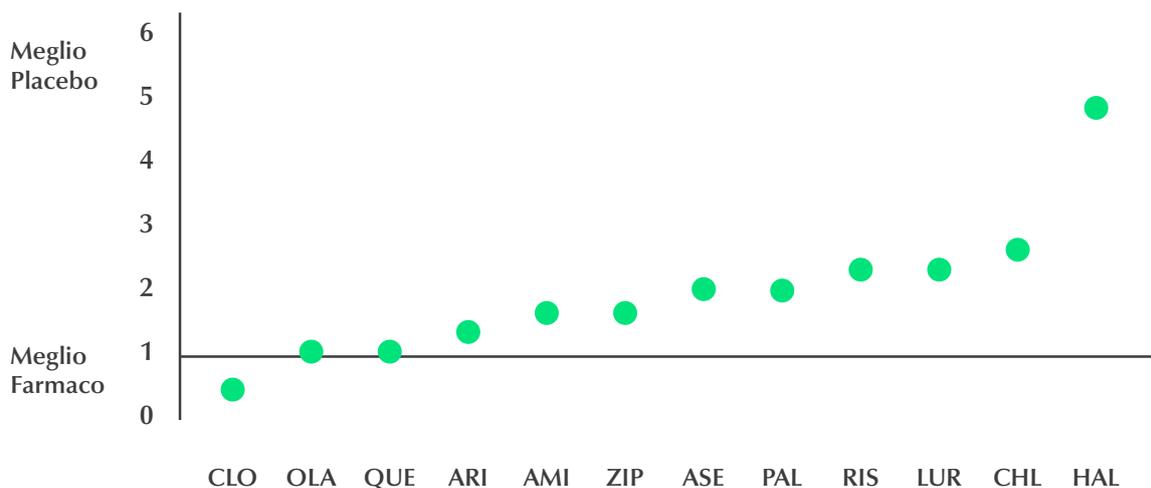
Disturbi nell'asse metabolico che includono aumento di peso e/o evidenza di sindrome metabolica coinvolgono la maggior parte degli agenti antipsicotici di seconda generazione. I pazienti che iniziano un trattamento terapeutico aumentano di peso a prescindere dall'antipsicotico prescritto (Correl 2009). Risulta comunque che alcune molecole presentano un rischio ridotto (aripiprazolo, lurasidone e ziprasidone), mentre altri presentano un sostanziale aumento di rischio (clozapina e olanzapina) (De Hert et al. 2011).

In sintesi il clinico dovrebbe adottare una modalità nella prescrizione degli antipsicotici che segua alcuni passaggi fondamentali:

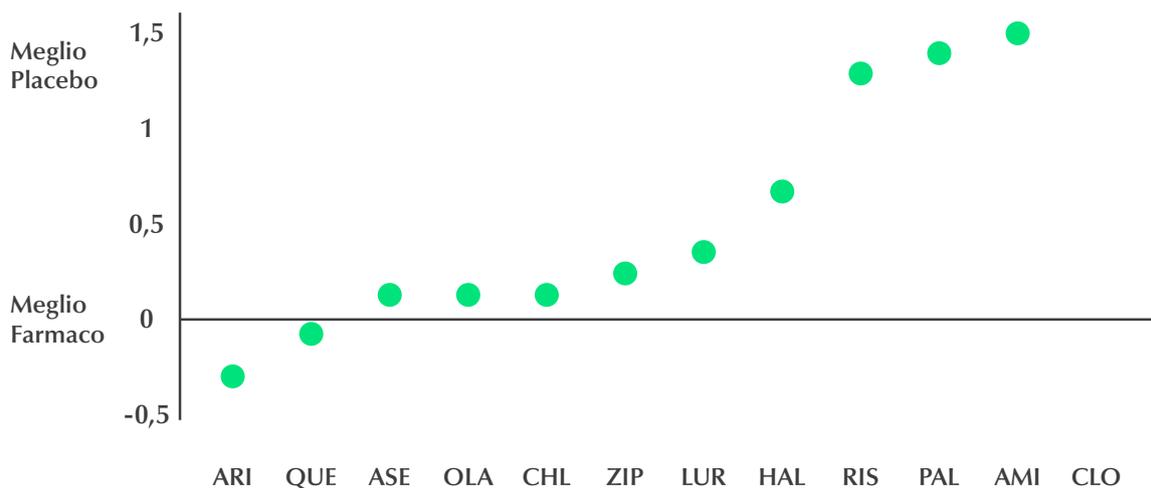
1. Inizialmente la scelta deve essere effettuata sulla base dell'efficacia in combinazione con la tollerabilità, selezionando molecole con effetti indesiderati che il paziente è in grado o è capace di tollerare, accettare e gestire insieme al team medico.
2. Il clinico dovrebbe spingere il paziente ad adottare uno stile di vita corretto in modo tale da ridurre i fattori di rischio che possono peggiorare la morbilità della patologia psichica.
3. La routine clinica deve prevedere il monitoraggio attento e continuo degli effetti indesiderati che il paziente esperisce, valutando, se necessario, di cambiare antipsicotico per scegliere una molecola con un profilo di tollerabilità differente o proponendo interventi comportamentali. Secondo diversi autori, in alcuni casi può essere utile inserire trattamenti off-label come metformina e topiramato per controllare effetti indesiderati potenzialmente pericolosi (Zheng et al., 2015-2016)

Grafico 1 — Differenti profili di tollerabilità di antipsicotici. Adattato da Leucht et al. 2013

Effetti Extra Piramidali (OR)



Prolattina (SMD)



Allungamento tratto QTc (OR)

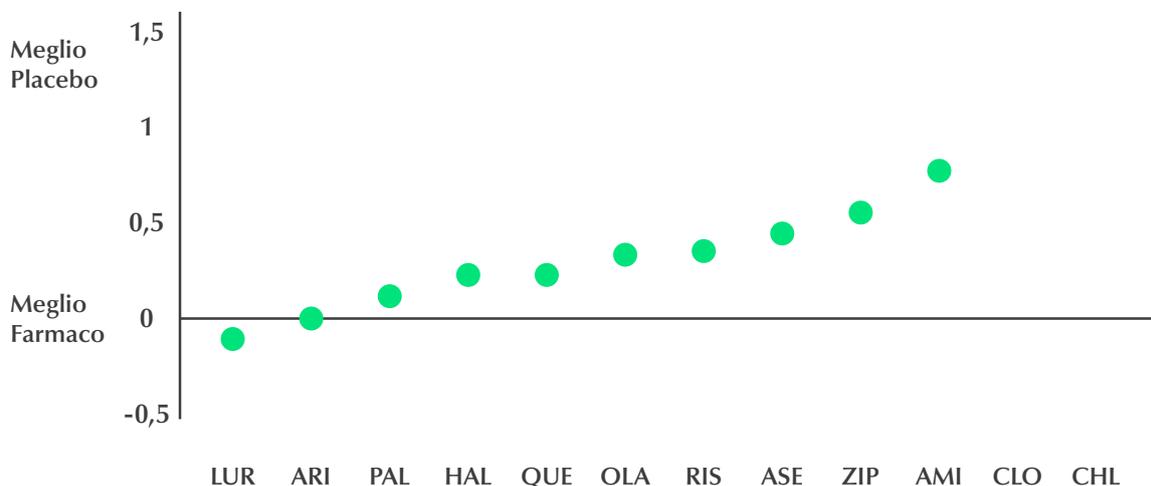
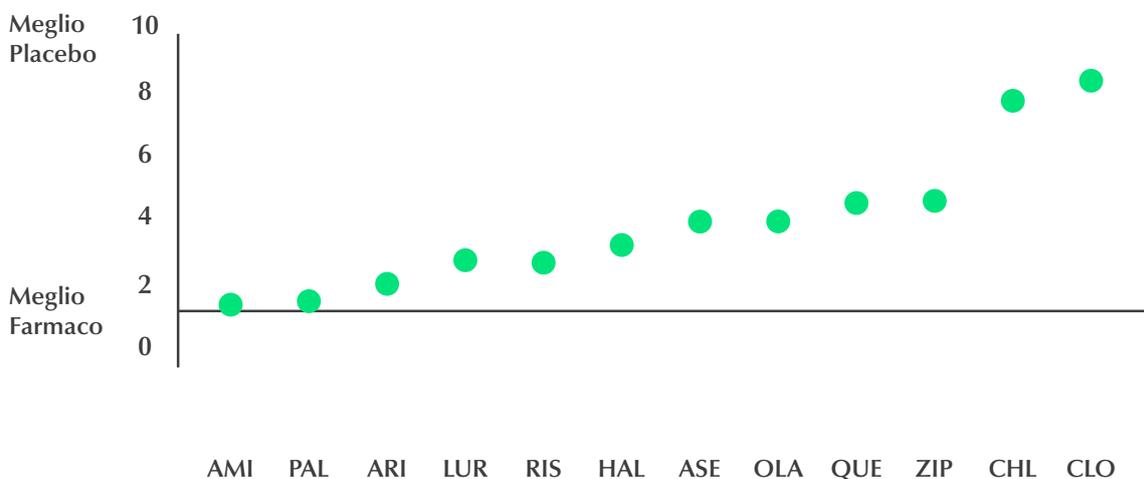
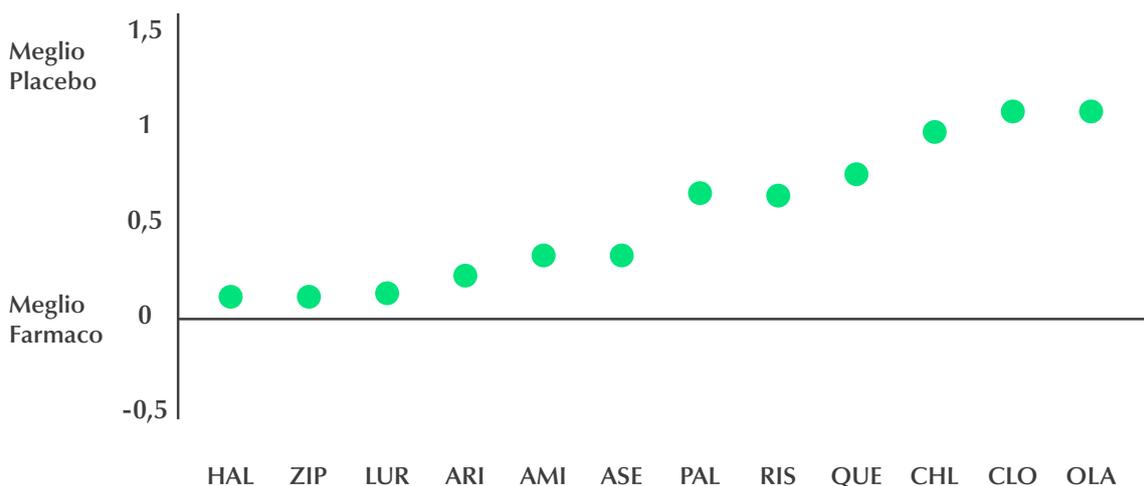


Grafico 1 — Differenti profili di tollerabilità di antipsicotici. Adattato da Leucht et al. 2013

Sedazione (OR)



Aumento di peso (SMD)



AMI, amisulpride; ARI, aripiprazolo; ASE, asenapina; CHL, clorpromazina; CLO, clozapina; EPS, sintomi extrapiramidali; HAL, aloperidolo; LUR, lurasidone; OLA, olanzapina; OR, odds ratio; PAL, paliperidone; QUE, quetiapina; RIS, risperidone; SMD, standardized mean difference; ZIP, ziprasidone.

IL RISCHIO METABOLICO E CARDIOVASCOLARE ASSOCIATO ALL'USO DI ANTIPSICOTICI: UNA REVIEW DELLE EVIDENZE

Le persone affette da schizofrenia hanno una maggior prevalenza di fattori di rischio per le patologie cardiovascolari. Tali fattori includono obesità, fumo, diabete, ipertensione dislipidemia e sindrome metabolica (De Hert et al. 2009).

Per tali motivazioni l'aspettativa di vita delle persone schizofreniche risulta ridotta di circa 20 anni rispetto alla popolazione generale. Il trattamento con antipsicotici può generare una relazione complessa con la morbilità cardiovascolare. Alla psicosi non trattata sembrano essere associati effetti cardiotossici che possono essere ridotti da basse/moderate dosi di antipsicotici. È altresì vero che dosi elevate di antipsicotici sembrerebbero produrre un aumento della mortalità cardiovascolare, verosimilmente mediante gli effetti sulla morbilità metabolica (Tiihonen et al. 2009; Torniainen et al. 2015).

Altri fattori di rischio associati ad un aumento della prevalenza di patologie metaboliche e cardiovascolari includono, in soggetti affetti da schizofrenia, una scarsa capacità ad occuparsi della propria salute (in particolare dieta ricca di acidi grassi e zuccheri e povera di fibre, frutta e verdure) ed uno stile di vita sedentario con scarsa propensione all'esercizio fisico. In soggetti giovani affetti da schizofrenia e non trattati, diversi studi hanno osservato che non sono presenti segnali di anormalità metaboliche, aumento di peso o di BMI rispetto ai controlli (Fleischhacker et al. 2013; Sengupta et al. 2008) se non alcune evidenze di tolleranza al glucosio diminuite (Perry et al. 2016; Venkatasubramanian et al. 2007). Come sopra descritto esistono chiare evidenze in letteratura che dimostrano come gli antipsicotici siano associati a effetti indesiderati di tipo metabolico. Nella metanalisi di Leucht e colleghi del 2013 emergono 3 distinti gruppi rispetto all'aumento di peso con Olanzapina e clozapina che presentano l'effetto più marcato, paliperidone, risperidone e quetiapina

che occupano una posizione intermedia e alogperidolo, ziprasidone e lurasidone con un profilo non diverso dal trattamento con placebo. È utile sottolineare come molti dei pazienti inseriti nel RCT risultavano già pretrattati con altri antipsicotici, pertanto molti di questi presentavano già all'inizio del trattamento modificazioni metaboliche e di peso indotte da trattamenti presenti nella loro storia di malattia. Studi condotti su soggetti al primo episodio permettono di definire con maggiore chiarezza la reale magnitudo del rischio di modificazioni metaboliche correlate alla terapia con antipsicotici.

Nello studio EUFEST condotto su 498 pazienti con schizofrenia al primo episodio (162 risultavano drug-naive), a 52 settimane la media di modificazione di peso tra tutti gli antipsicotici rispetto a ziprasidone era di +2,24 Kg (SE 1.1 $p < 0.05$). Nel caso dell'olanzapina la modificazione media era oltre i 10 Kg (10.06). In aggiunta all'aumento di peso nei soggetti drug-naive si osservava una sostanziale deposizione di grasso sottocutaneo e intradominale, glucosio e lipidi elevati ed elevata secrezione di leptina, tutti elementi che producono un potenziale effetto cardiometabolico (Fleischhacker et al., 2013 e Zhang et al., 2004). Alcuni agenti antipsicotici potrebbero offrire protezione rispetto all'aumento di peso. Per esempio l'aggiunta di aripiprazolo o ziprasidone all'olanzapina in esperimenti animali ha condotto ad una diminuzione dell'assunzione di cibo, l'introduzione di lurasidone sembra diminuire l'aumento di peso nel breve periodo indotto da olanzapina. Tali studi presentano numerosi limiti per poter essere utilizzati con sicurezza nella pratica clinica (Banarroch et al., 2016). Esistono però metanalisi di studi che valutano l'effetto dell'aggiunta di aripiprazolo a olanzapina e clozapina. Tale intervento risulta associato ad un decremento significativo del peso, dell'emoglobina glicata, del colesterolo totale e LDL (Mizuno et al., 2014). Si potrebbe dunque ipotizzare che il limitato incremento di peso osservato nel trattamento con aripiprazolo, ziprasidone e lurasidone potrebbe essere correlato ad un meccanismo protettivo piuttosto che alla semplice assenza

dell'effetto iperfagico (Reynolds and Kirk, 2010).

Se l'effetto protettivo di alcuni antipsicotici è stato dimostrato, permangono alcune importanti considerazioni rispetto al loro utilizzo come terapia aggiuntiva. Innanzitutto è necessario considerare gli effetti combinati dei due trattamenti per evitare l'esacerbazione di sintomi già esistenti o la comparsa di nuovi. Studi di terapia aggiuntiva con aripiprazolo non hanno rivelato l'emergenza di effetti sfavorevoli, con invece un miglioramento sia alla SAPS che alla CGI (Fleischhacker et al. 2010; Muscatello et al. 2011). In secondo luogo, alla luce del fatto che le attuali evidenze riguardano l'aumento di peso indotto da clozapina o olanzapina, risultano necessari ulteriori studi per valutare se l'effetto protettivo sull'aumento di peso mostrato da aripiprazolo (o ziprasidone e lurasidone) si manifesta anche con altri trattamenti antipsicotici associati ad aumento di peso. Infine è importante ricordare che alla luce delle ampie variazioni individuali, alcuni soggetti possono non beneficiare di questo "effetto protettivo".

Un ulteriore aspetto del rischio cardiometabolico in soggetti trattati per schizofrenia è l'emergere del rischio di sviluppare diabete. L'aumentato rischio di sviluppare tale condizione patologica è almeno in parte conseguenza dell'aumento di peso che produce un aumento dell'insulino-resistenza. D'altra parte sono presenti nella genesi della condizione diabetica anche altri fattori tra cui un effetto acuto e diretto di disregolazione glicidica indipendente dall'adiposità, soprattutto per olanzapina e clozapina (Teff et al., 2013), che rende ragione dell'importanza di monitorare i livelli plasmatici di glucosio anche in assenza di modificazioni del peso corporeo.

In sintesi, dai dati di letteratura, emergono delle solide ragioni per definire schemi di trattamento fondati su solide conoscenze condivise. Nel 2016 Cooper e coll., hanno definito tramite la British Association for Psychopharmacology (BAP) delle linee guida per la gestione dell'aumento di peso, dei disturbi metabolici e del rischio cardiovascolare associato all'uso di antipsicotici atipici. Le raccomandazioni fornite risultano le seguenti:

- Cominciare con terapia antipsicotica con basso rischio di aumento di peso (e.g. aripiprazolo, ziprasidone, lurasidone, amisulpiride).
- In caso un paziente abbia avuto un aumento di peso significativo a seguito di esposizione ad un antipsicotico, considerare l'opportunità di passare ad una molecola a basso rischio come sopra riportate.
- Considerare terapia aggiuntiva con metformina o aripiprazolo (se trattato con clozapina o olanzapina) in caso di aumento di peso.
- Assicurare cambiamenti agli stili di vita con particolare attenzione all'esercizio fisico e ad una dieta sana ed equilibrata.

SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica è definita come la presenza di almeno 3 condizioni tra cui aumentata circonferenza addominale (obesità centrale), pressione arteriosa elevata, low high-density lipoprotein cholesterol (LDL) elevate, iperglicemia e ipertrigliceridemia. Persone che rispondono a tali criteri hanno un rischio significativamente aumentato di sviluppare patologie cardiovascolari (Stubbs et al., 2016 e Vankampfort et al, 2015). Gli antipsicotici possono direttamente o indirettamente presentare un effetto di tipo metabolico, sia aumentando direttamente l'appetito e l'introduzione di cibo che inducendo uno stile di vita più sedentario per la sedazione indotta o per gli EPS. La polifarmacoterapia risulta anch'essa correlata a un aumento di rischio di sindrome metabolica. Una metanalisi condotta nel 2015 ha dimostrato che sia i FGA che i SGA correlano con un aumento di rischio di sindrome metabolica nelle SMI (Severe Mental Illness). In accordo con la medesima ricerca il "danno metabolico" indotto dai diversi antipsicotici varia ampiamente con un rischio basso/moderato per Aripiprazolo, Lurasidone e Ziprasidone (SGA) e per Aloperidolo (FGA). Il rischio più elevato è associato all'uso di Clorpromazina, Clozapina, Olanzapina e Quetiapina. Tutti gli altri antipsicotici sono considerati a rischio medio/intermedio. La presenza di sindrome metabolica rappresenta

dunque un fattore di rischio di morbidità peculiare che necessita adeguata valutazione e intervento con modalità farmacologiche e psicoeducative volte a modificare stili e abitudini di vita tra cui l'alimentazione e l'attitudine a svolgere attività fisica.

PROLUNGAMENTO QTc, HEART RATE VARIABILITY (HRV) E MORTE CARDIACA IMPROVVISA

I pazienti con schizofrenia hanno mostrato in diverse ricerche una maggiore presenza di condizioni caratterizzate da disturbi del ritmo cardiaco come la sindrome di Brugada (Blom et al., 2014). Inoltre, l'attività elettrica cardiaca può subire delle alterazioni, come il prolungamento del tratto QTc, anche in pazienti giovani (particolarmente nel genere femminile) (Jensen et al., 2015). Negli adulti il prolungamento del QTc oltre i 500 millisecondi o un aumento di oltre 60 millisecondi dall'inizio del trattamento sono considerati elementi di rischio elevato di torsioni di punta e morte cardiaca improvvisa (SCD).

I farmaci antipsicotici (AP) possono potenzialmente provocare un prolungamento dell'intervallo QT e tali alterazioni possono insorgere già nelle prime 2 settimane di trattamento. In una recente ricerca l'utilizzo di antipsicotici risulta associato ad un aumento di rischio di circa 1,5 volte per aritmia ventricolare e/o SCD. Tale rischio è maggiore con FGA (odds ratio [OR] 1.66, 95% CI 1.43–1.91) rispetto che con SGA (OR 1.36, 95% CI 1.20–1.54) (Wu et al., 2015). In alcuni studi osservazionali è stato riscontrato che l'utilizzo di SGA tende a diminuire la Heart Rate Variability (HRV), in particolare risulterebbe che un'elevata affinità per i recettori D₂ correli con questo fenomeno che potrebbe essere connesso con il rischio di SCD.

Questo rischio risulta inoltre essere dipendente dalla dose e dal numero di farmaci antipsicotici associati prescritti contemporaneamente. Un recente studio italiano pubblicato dal gruppo di Barbui ha dimostrato che la politerapia con antipsicotici è associata all'intervallo QTc, e questo effetto è mediato dalla dose del farmaco. Data l'elevata

diffusione della politerapia con antipsicotici nella pratica clinica reale, i medici dovrebbero considerare non solo la miriade di fattori di rischio per il prolungamento del QTc nei loro pazienti, ma anche che l'aggiunta di un secondo farmaco AP può aumentare ulteriormente il rischio rispetto alla ionoterapia (Barbui et al., 2016)

In accordo con diverse metanalisi e studi individuali Arpiprazolo e Lurasidone non sembrano avere effetti di tipo cardiologico rilevanti, mentre Asenapina, Amisulpiride e Ziprasidone presentano effetti maggiori. Gli altri SGA si collocano in una fascia intermedia di rischio (Leuht 2013). Pertanto, risulta indicato in soggetti con QTc superiore alla soglia di 500 mmsec o con un aumento di oltre 60 mmsec dopo l'introduzione di un antipsicotico a rischio moderato o elevato di allungamento di QTc, passare ad una molecola più tollerabile dal punto di vista cardiologico.

IPERPROLATTINEMIA, DISFUNZIONI SESSUALI E DELLA RIPRODUZIONE

L'effetto di un antipsicotico sulla prolattina dipende in larga misura dall'occupazione recettoriale D₂ e dalle proprietà di antagonista mostrate dalla molecola per questo recettore. Dunque elevata affinità dopaminergica e proprietà farmacodinamiche di antagonista sono i fattori che aumentano maggiormente i livelli serici di prolattina (Amisulpiride, Aloperidolo, Paliperidone e Risperidone). Quetiapina e Clozapina non producono alcun aumento e tutti gli altri risultano in una condizione intermedia (Tsuboi et al., 2013). Aripiprazolo, un agonista parziale dei recettori D₂ ha un comportamento divergente. Non solo non produce aumento di prolattina ma, aggiunto alla terapia con altro antipsicotico può condurre come effetto ad una riduzione dei valori serici (Chen et al., 2015).

Per quanto concerne il rischio di sviluppare iperprolattinemia, sono stati descritti diversi casi clinici relativamente all'utilizzo di Amisulpiride e Risperidone, (Montejo et al 2017).

Le disfunzioni sessuali sono frequenti durante il trattamento con antipsicotici e possono essere dovute a diversi

fattori che includono: l'utilizzo contemporaneo di due D2 antagonisti, lunga durata di malattia e Discinesia Tardiva. L'iperprolattinemia può indurre disfunzioni sessuali e del sistema riproduttivo tra cui diminuzione della libido, disfunzioni erettili, anorgasmia, ginecomastia, galattorrea e oligo/amenorrea. Anche in questo caso Amisulpiride, Risperidone e Paliperidone sono le molecole più frequentemente associate a questi disturbi. Si crea dunque la condizione per modificare la terapia con antipsicotici a minore effetto sulla prolattina o associare Aripiprazolo. È poi utile osservare in tema di disfunzioni sessuali l'importanza di un'accurata valutazione di altre condizioni indotte dai trattamenti antipsicotici come il priapismo e l'eiaculazione retrograda indotta da molecole ad attività antagonista sui recettori adrenergici e la diminuzione dell'eccitamento e del desiderio indotto da molecole a potente azione sedativa (Just 2015).

TOLLERABILITÀ E SICUREZZA DI ANTIPSICOTICI LONG ACTING (LAI AP) VERSUS ANTIPSICOTICI IN FORMULAZIONE ORALE (OAP)

In una recente metanalisi di 16 RCTs che comparava gli stessi antipsicotici in formulazione orale e long acting, gli autori hanno osservato che tra i due gruppi non emergono significative differenze in termini di sospensione dei trattamenti per eventi avversi, per eventi avversi seri o per qualunque causa di morte, concludendo che gli antipsicotici attualmente disponibili in formulazione long acting presentano una tollerabilità comparabile con quella mostrata dalle stesse molecole in formulazione orale (Misawa et al., 2016).

Non si osservano differenze tra antipsicotici LAI e orali in termini di frequenza di sintomi extrapiramidali fatta eccezione per l'acinesia, risultato analogo si osserva per effetti metabolici e di aumento di peso (fatta eccezione per Colesterolo LDL). Ciò suggerisce che le differenze farmacocinetiche tra i due gruppi non risultano rilevanti per questa tipologia di effetti indesiderati (Haddad &

Fleischacker 2016). D'altra parte i LAI mostrano una modificazione dei livelli di prolattina inferiori se comparati con gli stessi prodotti in formulazione orale (Misawa et al., 2016). In un'altra recente metanalisi che combina i risultati di 52 RCT, gli autori non osservano differenze in termini di morte per qualsiasi causa o per suicidio confrontando la formulazione orale con quella long acting (Kishi et al., 2016).

La lunga emivita dei LAI comparata a quella della formulazione orale dovrebbe produrre una maggiore latenza sia nell'insorgenza che nella diminuzione degli effetti indesiderati ma non sono presenti in letteratura dati specifici e sistematici su tale argomento tali da suggerire modificazioni della condotta clinica o nella scelta del trattamento. In sintesi la scelta di un antipsicotico atipico in formulazione iniettabile long acting assicura una maggiore adesione alle cure e pertanto può produrre un migliore outcome, per quanto riguarda la tollerabilità non sussistono differenze rilevanti rispetto alle stesse molecole assunte per OS.

Su questa tematica è disponibile una revisione sistematica italiana, pubblicata quest'anno dal gruppo di Verona, (Ostuzzi et al, 2017) in cui i dati di studi clinici randomizzati controllati che confrontano la formulazione LAI rispetto a quella orale dello stesso antipsicotico sono stati meta-analizzati per accertare se la via di somministrazione possa essere associata con un diverso profilo di efficacia e di tollerabilità. Di 21 studi inclusi, 18 hanno contribuito all'analisi finale, fornendo dati per risperidone, olanzapina, aripiprazolo, zuclopentixolo, flupenazina e aloperidolo. Per tutti i farmaci considerati, il numero di dropout per qualsiasi motivo (risultato primario) non differiva tra le due formulazioni, eccetto per un piccolo effetto a favore di LAI aripiprazolo. Inoltre i dati di aripiprazolo si sono rivelati di qualità elevata secondo l'approccio GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), mentre i dati di risperidone erano di qualità moderata e quelli di olanzapina, flufenazina, zuclopentixolo e aloperidolo erano di scarsa qualità.

Inizio terapia antipsicotica secondo principi utili ad ottenere un buon outcome

1. Scelta effettuata sulla base di efficacia e tollerabilità selezionando molecole con effetti indesiderati che il paziente è in grado o è capace di tollerare.
2. Prescrivere attentamente il trattamento più appropriato (basato non solo sull'efficacia ma anche sul profilo di tollerabilità).
3. Spingere il paziente ad adottare uno stile di vita corretto in modo tale da ridurre i fattori di rischio che possono peggiorare la morbilità della patologia psichica.
4. Modulazione del trattamento e monitoraggio nei soggetti resistenti o non responder ai trattamenti proposti.
5. La routine clinica deve prevedere il monitoraggio attento e continuo degli effetti indesiderati che il paziente esperisce, giungendo a cambiare antipsicotico se necessario, scegliendo una molecola con un profilo differente o proponendo interventi comportamentali.

Harvey and Rosenthal, 2016

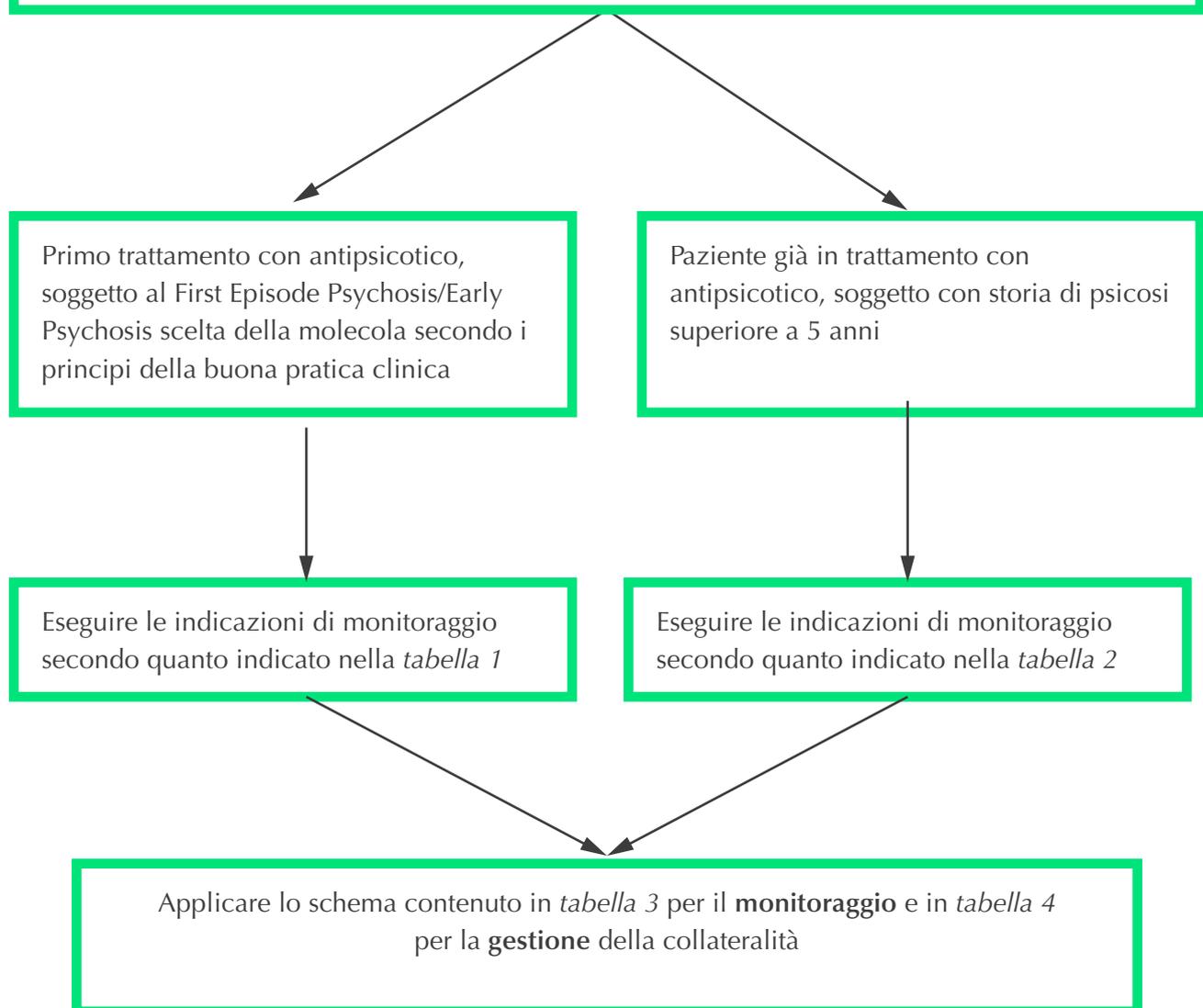


Tabella 1 — Valutazioni utili nel monitoraggio della collateralità in soggetti al primo trattamento con antipsicotici secondo le indicazioni

	Basale	S6	S12	M6	M9	Ann.
Peso	X	X	X	X	X	X
Altezza	X					
BMI	X	X				X
Circonferenza add.	X	X				X
Glicemia a digiuno	X	X	X	X		X
Colesterolo Totale	X	X	X	X		X
Trigliceridi	X	X	X	X		X
LDL	X	X	X	X		X
HDL	X	X	X	X		X
PA	X	X				X
Freq. Card.	X	X				X
ECG con QTc	X	X				X
Emogl. Glicata (ogni 3 mesi se diabete)	X		X	X		X
Dosaggio Prolattina	X	X		X		X

S6 Settimana 6, S12 Settimana 12, M6 Mese 6, M9 Mese 9, Ann. Annualmente.
 Modificato da De Hert M et al. *European Psychiatry* 24 (2009) 412–42

Tabella 2 — Valutazioni utili nel monitoraggio della collateralità in soggetti già in trattamento con antipsicotico e con storia di malattia superiore ai 5 anni

	Basale	Annualmente
Peso	X	X
Altezza	X	
BMI	X	X
Circonferenza add.	X	X
Glicemia a digiuno	X	X
Colesterolo Totale	X	X
Trigliceridi	X	X
LDL	X	X
HDL	X	X
PA	X	X
Freq. Card.	X	X
ECG con QTc	X	X
Emogl. Glicata (ogni 3 mesi se diabete)	X	X
Dosaggio Prolattina	X	X

Modificato da De Hert M et al. *European Psychiatry* 24 (2009) 412–42

Tabella 3 — Monitoraggio della collateralità da antipsicotici

Cognome						Nome					
Data di nascita											
Medico di riferimento						Infermiere di riferimento					
Terapia antipsicotica assunta (dosaggio) mmg/die											
Formulazione orale <input type="checkbox"/> Long Acting <input type="checkbox"/>											
Fumo n° sigarette/die						Ex fumatore	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/>				
Alcol: <input type="checkbox"/> No o consumo alimentare <input type="checkbox"/> Sì Abuso < 1 volta/mese <input type="checkbox"/> Sì Abuso > 1 volta/mese											
	Anno		Anno		Anno						
Circonferenza addominale											
HDL											
Trigliceridi											
Glicemia											
Pressione Arteriosa											
Sindrome metabolica	Sì	No	Sì	No	Sì	No					
Colesterolo totale											
Peso											
BMI (Kg/m2)											
Attività fisica*											
QTC valore in ms											

***Assente**, ***lieve** (solo camminare), ***moderata** < 4 ore alla settimana, ***intensa** > 4 ore alla settimana

Secondo le linee guida statunitensi del *National Cholesterol Education Program NCEP – Adult Treatment Panel ATP III* – la sindrome Metabolica è presente quando almeno 3 dei 5 criteri sono soddisfatti o quando questi risultino essere trattati farmacologicamente.

1. Circonferenza addominale superiore ai 94 cm per gli uomini e 80 cm per le donne
2. Trigliceridi superiori a 150 mg/dl
3. Colesterolo HDL inferiore a 50 mg/dl nelle donne e inferiore a 40 mg/dl negli uomini
4. PA superiore a 90 mmHg diastolica o 130 mmHg sistolica
5. Glicemia a digiuno superiore a 110 mg/dl

Tabella 4 — Gestione della collateralità da antipsicotici

Se presente Sindrome Metabolica:

- Avviare percorso di inserimento in gruppi riabilitativi/educativi rivolti all'*educazione alimentare* (acquisto e preparazione cibi);
- avviare percorso di inserimento in gruppi riabilitativi rivolti allo *stile di vita* e alla *corretta attività fisica*;
- modificare la terapia *utilizzando antipsicotici a basso rischio metabolico* come Ziprasidone, Lurasidone o Aripiprazolo;
- se il soggetto è in trattamento con olanzapina o clozapina (non modificabile) valutare possibilità di *trattamento aggiuntivo con Aripiprazolo* (Mizuno et al., 2014).

Se presente diabete

- Inviare il paziente al Medico di Medicina Generale o Diabetologo per iniziare *trattamento ipoglicemizzante*;
- modificare la terapia *utilizzando antipsicotici a basso rischio metabolico* come Ziprasidone, Lurasidone o Aripiprazolo;
- se il soggetto è in trattamento con olanzapina o clozapina (non modificabile) valutare possibilità di *trattamento aggiuntivo con Aripiprazolo* (Mizuno et al., 2014).

Se presente Cardiopatia

- inviare il paziente al Medico di Medicina Generale o Cardiologo.

Se presente tratto QTc superiore a 500 msec o allungamento di oltre a 60 msec rispetto al basale:

- modificare la terapia antipsicotica scegliendo un antipsicotico a basso rischio di interferenza QTc (Aripiprazolo, Lurasidone o Paliperidone);
- Se il valore non scende sotto la soglia dei 500 msec riferirsi a consulenza cardiologica.

Se presente aumento di Prolattina con sintomi relativi alla sessualità e agli organi riproduttivi (impotenza, amenorrea; galattorrea):

- modificare la terapia antipsicotica scegliendo un antipsicotico a basso rischio di aumento della prolattina come Aripiprazolo, Asenapina, Quetiapina o Olanzapina;
- Se il valore non si modifica e i sintomi permangono presenti valutare gli approfondimenti diagnostici utili a escludere prolattinomia.

CONCLUSIONI

Nel corso degli ultimi 30 anni sono state introdotte in commercio numerose molecole antipsicotiche definite prima Antipsicotici Atipici e poi Antipsicotici di Seconda Generazione (SGA), fornendo strumenti molto più ampi per il trattamento di gravi patologie psichiatriche come la schizofrenia ed il disturbo bipolare.

Questo processo ha permesso di mettere lo psichiatra clinico nella condizione di avviare trattamenti sempre più personalizzati, indirizzati non solo al miglioramento dell'efficacia ma al contempo alla riduzione degli effetti indesiderati. Una buona tollerabilità della molecola produce una migliore adesione ai trattamenti. L'assunzione continuativa della terapia, è poi l'obiettivo più rilevante per produrre un migliore outcome clinico e funzionale nel medio lungo periodo.

Diventa dunque necessario per lo psichiatra, che si occupa di patologie mentali severe, un costante aggiornamento volto ad acquisire dimestichezza con le differenze tra le singole molecole. Non è più possibile una clinica in cui si utilizza lo stesso antipsicotico e la stessa benzodiazepina somministrata a tutti i pazienti con solo lievi variazioni di dosaggio. È imperativo conoscere le differenze, riconoscere nel punto di vista del paziente un strumento di indagine sugli effetti che la singola molecola produce sul singolo individuo. È essenziale acquisire competenza nella gestione della collateralità (non eliminabili) di questi farmaci, sapere quando e come valutare le criticità e proporre soluzioni.

In conclusione, uno psichiatra che non rinunciando alla relazione con il paziente, che resta un essenziale strumento di cura, si propone anche come riferimento per questioni biologiche dà compimento alla necessità ineludibile di integrazione di saperi diversi connessi all'essenza stessa della disciplina psichiatrica.

AFFERENZA DEGLI AUTORI:

*Dipartimento di Salute Mentale ASST Fatebenefratelli Sacco

Per corrispondenza con gli Autori: giancarlo.cerveri@gmail.com

DISCLOSURE

Per la realizzazione di questo lavoro è stata ottenuto un grant incondizionato da parte di Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

BIBLIOGRAFIA

1. Benarroch, L., Kowalchuk, C., Wilson, V., Teo, C., Guenette, M., Chintoh, A. et al. (2016) *Atypical antipsychotics and effects on feeding: from mice to men*. *Psychopharmacology (Berl)* 233: 2629–2653.
2. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, et al. *Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):384–391.
3. Carbon, M. and Correll, C. (2014) *Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia*. *Dialogues Clin Neurosci* 16: 505–524.
4. Chen JX, Su YA, Bian QT, et al. *Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study*. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;58:130–140.
5. Cooper, S., Reynolds, G., Barnes, T., England, E., Haddad, P., Heald, A. et al. (2016) *BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment*. *J Psychopharmacol* 30: 717–748.
6. Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J.M. and Malhotra, A.K. (2009) *Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents*. *JAMA* 302: 1765–1773.
7. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Moller HJ *Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position paper from European Psychiatry Association (EPA)*, supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) *European Psychiatry* 24(6): 412-424; 2009.

8. De Hert, M., Detraux, J., Van Winkel, R., Yu, W. and Correll C. (2011) *Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs*. *Nat Rev Endocrinol* 8: 114–126.
9. Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J., Saha, S., Isohanni, M. et al. (2013) *A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia*. *Schizophr Bull* 39: 1296–1306.
10. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. *Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):25–36.
11. Jušt MJ. *The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1655–1661.
12. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. *Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1438–1445
13. Fleischhacker, W., Heikkinen, M., Olić, J., Landsberg, W., Dewaele, P., McQuade, R. et al. (2010) *Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 1115–1125.
14. Fleischhacker, W., Siu, C., Bodén, R., Pappadopulos, E., Karayal, O., Kahn, R. et al. (2013) *Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial*. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 987–995.
15. Gurillo P, Jauhar S, Murray R, MacCabe J. (2015) *Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis*. *Lancet Psychiatry* 2: 718–725.
16. Haddad, P. and Sharma, S. (2007) *Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications*. *CNS Drugs* 21: 911–936.
17. Haddad P, Fleischhacker WW. *Adverse effects and antipsychotic long-acting injections*. In: Haddad P, Lambert T, Lauriello J, editors. *Antipsychotic long-acting injections*, Second edition. Oxford University Press 2016. p. 59–85.
18. Harvey, P. and Rosenthal, J. (2016) *Treatment resistant schizophrenia: course of brain structure and function*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 70: 111–116.
19. Kahn, R., Sommer, I., Murray, R., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D., Cannon, T. et al. (2015) *Schizophrenia*. *Nat Rev Dis Primers* 1: 15067.
20. Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J. and Correll, C. (2013) *Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics*. *Mol Psychiatry* 18: 53–66.
21. Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G. et al. (2012) *Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 379: 2063–2071.
22. Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F. et al. (2013) *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet* 382: 951–962.
23. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. *Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics*. *Schizophr Res*. 2016;176(2–3):220–230.
24. Mizuno, Y., Suzuki, T., Nakagawa, A., Yoshida, K., Mimura, M., Fleischhacker, W. et al. (2014) *Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. *Schizophr Bull* 40: 1385–1403.
25. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. *Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics*. *Front Neuroendocrinol*. 2017;45:25–34.
26. Muscatello, M., Bruno, A., Pandolfo, G., Micò, U., Scimeca, G., Di Nardo, F. et al. (2011) *Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study*. *Schizophr Res* 127: 93–99.
27. Perry, B., McIntosh, G., Weich, S., Singh, S. and Rees, K.

- (2016) *The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis*. *Lancet Psychiatry* 3: 1049–1058.
28. Reynolds, G. and Kirk, S. (2010) *Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms*. *Pharmacol Ther* 125: 169–179.
29. Sengupta, S., Parrilla-Escobar, M., Klink, R., Fathalli, F., Ying Kin Ng, Stip, E. et al. (2008) *Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls?* *Schizophr Res* 102: 329–336.
30. Schoeler, T., Monk, A., Sami, M., Klamerus, E., Foglia, E., Brown, R. et al. (2016) *Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Psychiatry* 3: 215–225.
31. Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. *How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis*. *Schizophr Res*. 2016;171(1–3):103–109.
32. Teff, K., Rickels, M., Grudziak, J., Fuller, C., Nguyen, H., Rickels, K. (2013) *Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease*. *Diabetes* 62: 3232–3240.
33. Tiihonen, J., Lonnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A. et al. (2009) *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)*. *Lancet* 374: 620–627.
34. Torniaainen, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., Björkenstam, C., Suvisaari, J., Alexanderson, K. et al. (2015) *Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia*. *Schizophr Bull* 41: 656–663.
35. Tsuboi T, Bies RR, Suzuki T, et al. *Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:178–182.
36. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. *Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. *World Psychiatry*. 2015;14(3): 339–347.
37. Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantchar, N., Naveen, M., Thirthall, J., Gangadhar, B. et al. (2007) *Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 164: 1557–1560.
38. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. *Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study*. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2).
39. Zhang, Z., Yao, Z., Liu, W., Fang, Q. and Reynolds, G. (2004) *Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 184: 58–62.
40. Zhang, J., Gallego, J., Robinson, D., Malhotra, A., Kane, J. and Correll, C. (2013) *Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 1205–1218.
41. Zheng, W., Li, X., Tang, Y., Xiang, Y., Wang, C. and de Leon, J. (2015) *Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. *J Clin Psychopharmacol* 35: 499–509.
42. Zheng, W., Xiang, Y., Xiang, Y., Li, X., Ungvari, G., Chiu, H. et al. (2016) *Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Acta Psychiatr Scand* 134: 385–398.
43. C. Barbui, I Bighelli, G. Carrà, M. Castellazzi, C. Lucii, G. Martinotti, M. Nosè, G. Ostuzzi, *Antipsychotic Dose Mediates the Association between Polypharmacy and Corrected QT Interval*. *PLOS ONE*
DOI:10.1371/journal.pone.0148212 February 3, 2016
44. G. Ostuzzi, I. Bighelli, R. So, T. A. Furukawa, C. Barbui, *Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies*. *Schizophrenia Research* 183 (2017) 10–21