

SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Position paper

Antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione nel trattamento della schizofrenia

Edoardo Spina¹, Pier Luigi Canonico², Andrea de Bartolomeis³

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

³Sezione di Psichiatria Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università di Napoli Federico II, Napoli

Per la corrispondenza:

Prof. Edoardo Spina

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Policlinico Universitario di Messina

Via Consolare Valeria

98168 Messina

Tel. 090/310693

Email: espina@unime.it

Indice

1. Introduzione
2. Ruolo degli antipsicotici LAI nel trattamento della schizofrenia: la prevenzione delle ricadute
 - 2.1. Razionale per l'utilizzazione degli antipsicotici LAI
 - 2.1.1. Miglioramento dell'aderenza
 - 2.1.2. Miglioramento del profilo farmacocinetico
 - 2.2. Vantaggi e svantaggi degli antipsicotici LAI
3. Proprietà farmacologiche dei nuovi antipsicotici LAI
 - 3.1. Risperidone LAI
 - 3.2. Paliperidone palmitato
 - 3.3. Olanzapina pamoato
 - 3.4. Aripiprazolo LAI
4. Gli antipsicotici LAI nel trattamento della schizofrenia
 - 4.1. Antipsicotici LAI vs orale
 - 4.2. Antipsicotici LAI prima generazione vs seconda generazione
 - 4.3. Confronto head-to-head tra nuovi antipsicotici LAI
5. Linee guida e raccomandazioni per l'uso dei nuovi antipsicotici LAI nella schizofrenia
6. Conclusioni
7. Bibliografia

1. Introduzione

La schizofrenia rappresenta la più grave patologia psichiatrica, per l'intensità della sintomatologia, per l'elevata tendenza alla ricorrenza degli episodi, per la frequente cronicizzazione e per la possibile evoluzione verso un quadro di deterioramento clinico e psicosociale. La schizofrenia presenta una prevalenza di circa l'1% e viene considerata una malattia poligenica e multifattoriale, con manifestazioni sintomatologiche polimorfe, con possibili implicazioni di un alterato neurosviluppo e caratterizzata da fasi di remissione e frequenti ricadute (Van Os e Kapur, 2009)

La compromissione sintomatologica e funzionale sembrerebbe particolarmente influenzata dall'evoluzione del disturbo nei primi dall'esordio (Kahn e Sommer, 2015), con la conseguente necessità di un intervento terapeutico tempestivo ed efficace sin dalle fasi iniziali una volta posta diagnosi di malattia. Nonostante la molteplicità di ipotesi, l'eziologia e la patogenesi della schizofrenia rimangono ancora in gran parte sconosciute. La visione più conservativa è che multipli meccanismi trascrizionali e di alterato signaling di membrana sembrano convergere in una via comune finale di disfunzione dopaminergica (Howes e Kapur, 2009; Kambeitz et al., 2012) e di possibile sinaptopatia (Crabtree e Gogos, 2015), con rilevante interessamento della sinapsi glutammatergica.

Nonostante le difficoltà interpretative sulla fisiopatologia del disturbo, la clinica indica in maniera consistente che la terapia con farmaci bloccanti o occupanti in maniera prevalente ancorchè non esclusiva il recettore dopaminergico D2R, rappresenta la pietra miliare del trattamento farmacologico (Howes et al., 2012),

Il trattamento farmacologico della schizofrenia consiste nell'uso di farmaci antipsicotici, distinti in antipsicotici di prima e seconda generazione (Stahl, 2013). Gli antipsicotici di seconda generazione hanno gradualmente sostituito gli antipsicotici tradizionali caratterizzati da una elevata incidenza di effetti indesiderati di tipo neurologico quali effetti extrapiramidali acuti e discinesia tardiva. Anche i nuovi antipsicotici possono presentare effetti indesiderati, in particolare incremento ponderale, alterazioni dell'assetto lipidico e rischio di diabete. Le principali finalità dell'intervento farmacologico sono la remissione dell'episodio in fase acuta, la prevenzione delle ricadute e della cronicizzazione del disturbo.

Gli antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione o a rilascio prolungato (LAI) sono stati introdotti nella pratica clinica a metà degli anni Sessanta con l'introduzione in terapia della flufenazina enantato e della flufenanzina decanoato prima e dell'aloiperidolo decanoato poi (Johnson, 2009; De Risio e Lang, 2014). Si riteneva che il trattamento con antipsicotici a rilascio

prolungato per via intramuscolare potesse rappresentare una scelta strategica per ovviare alla mancata aderenza alla terapia che sin dall'introduzione dei primi antipsicotici orali era apparso come uno dei principali fattori ostativi dell'*effectiveness* nella pratica clinica di questi agenti farmacologici. L'utilizzo degli antipsicotici LAI (o depot nella denominazione commerciale iniziale di alcuni di essi) ha registrato nel corso degli anni pattern di utilizzazione alterni con una diffusione significativa subito dopo l'introduzione degli stessi in terapia e una successiva minore utilizzazione con l'avvento dei nuovi antipsicotici orali. Inoltre il pattern di utilizzazione è risultato diverso in differenti paesi. Poiché la non aderenza al trattamento ha rappresentato un problema importante anche con gli antipsicotici di seconda generazione sono state introdotte formulazioni LAI anche dei nuovi antipsicotici (Nasrallah, 2007). Dopo il primo antipsicotico atipico a rilascio prolungato, il risperidone microsferico, altri antipsicotici LAI di nuova generazione sono stati progressivamente introdotti e ad oggi sono disponibili oltre al risperidone, l'olanzapina pamoato, il paliperdone palmitato e l'aripiprazolo LAI, caratterizzati da aspetti differenziali oltre che di tipo ovviamente farmacodinamico anche di tipo farmacocinetico per le peculiarità di formulazione relativa al rilascio prolungato (Agid et al., 2010; Citrome, 2013; Brissos et al., 2014).

Le formulazioni LAI dei nuovi antipsicotici rappresentano un'ulteriore espansione dell'armamentario terapeutico per la schizofrenia (Brissos et al., 2014), con rilevanti possibili implicazioni riguardanti il trattamento continuativo della schizofrenia particolarmente nelle fasi iniziali della malattia (Heres et al., 2014) che sono ritenute a maggiore rischio di mancata aderenza e che secondo alcuni studi sono quelle in cui si manifesterebbero le modificazioni patomorfologiche più significative per l'evoluzione del disturbo (Kahn e Sommer, 2015).

2. Ruolo degli antipsicotici LAI nel trattamento della schizofrenia: la prevenzione delle ricadute

Il decorso cronico ed evolutivo della schizofrenia giustifica la necessità di un trattamento farmacologico continuativo della malattia. E' sufficientemente documentato che il cervello di pazienti schizofrenici vada incontro ad alterazioni strutturali e funzionali che si accentuano ad ogni riacutizzazione psicotica (Agarwal et al., 2010; Brugger et al., 2011; Nickl-Jockschat et al., 2011). Sebbene le evidenze non siano del tutto univoche, la maggior parte degli studi concorda nel ritenere che gli antipsicotici, in particolare quelli di seconda generazione, possano prevenire la riduzione di volume cerebrale associata alla fisiopatologia della schizofrenia oppure possano correggere o "normalizzare" le alterazioni morfologiche cerebrali associate alla patologia attraverso una loro azione sui processi di neuroplasticità (Boonstra et al., 2011; Ho et al., 2011; Leung et al., 2011;

Navari e Dazzan, 2009; Nielsen et al., 2012; Shepherd et al., 2012). Si ritiene che un intervento precoce e continuativo possa rallentare l'evoluzione della patologia.

Le modificazioni morfologiche rilevate nella progressione della patologia schizofrenica da studi longitudinali di risonanza magnetica e la possibilità che prevenendo le ricadute causate da non aderenza al trattamento si possa in parte modificare l'evoluzione della patologia nei suoi determinanti neuro-anatomo-funzionali (Kahn e Sommers, 2015) potrebbe trovare conferma in un recente studio di Bartzokis et al. (2012) che ha dimostrato un aumento significativo della mielinizzazione intracorticale a livello del lobo frontale in pazienti trattati al primo episodio con long acting rispetto a soggetti trattati con il medesimo farmaco (risperidone) in formulazione orale. Questo dato, se ulteriormente confermato, sarebbe consistente con l'osservazione degli effetti elicitati dall'antagonismo ai recettori dopaminergici D2R sulla glicogeno sintetasi 3 beta (GSK3beta) e sul ruolo di questa proteina sulla mielinizzazione (Bartzokis 2005; 2009; Blasi et al., 2011).

2.1. Razionale per l'utilizzazione degli antipsicotici LAI

Le formulazioni LAI dei farmaci antipsicotici sono state introdotte con l'obiettivo di ottenere una maggiore efficacia nella prevenzione delle ricadute psicotiche garantendo un trattamento farmacologico più stabile e continuativo rispetto alle formulazioni orali. Il rationale per la loro utilizzazione nel trattamento della schizofrenia deriva essenzialmente da due ragioni: a) migliorare l'aderenza al trattamento; b) migliorare il profilo farmacocinetico.

2.1.1 Miglioramento dell'aderenza

La non aderenza, parziale o totale, al trattamento farmacologico è particolarmente frequente nei pazienti con patologie psichiatriche ed in particolare in quelli affetti da schizofrenia (Keith et al., 2003; Llorca, 2008). Diversi studi concordano nell'indicare che più del 50% dei pazienti schizofrenici mostrano una parziale o totale non aderenza al trattamento prescritto (Valenstein et al., 2006; Glazer, 2007; Velligan et al., 2007). Numerosi fattori possono influenzare l'aderenza al trattamento nel paziente schizofrenico: a) relativi al paziente (età, psicopatologia, alterazioni cognitive); b) relativi al farmaco (mancanza di efficacia, effetti indesiderati, frequenza di somministrazione, durata del trattamento); c) relativi all'ambiente (supporto sociale ed economico, supervisione del paziente); d) relativi al medico (rapporto medico-paziente) (Lacro et al., 2002; Perkins, 2002; Perkins et al., 2006; Byerly et al., 2007; Weiden et al., 2007). La non aderenza al trattamento è la principale causa di ricadute psicotiche e di conseguenti riospedalizzazioni, visite ambulatoriali, ecc. con implicazioni non solo cliniche, ma anche economiche (Robinson et al.,

1999; Leucht et al., 2006; Kane, 2007). Anche una parziale aderenza al trattamento aumenta di circa due volte il rischio di ricadute e successivi ricoveri ospedalieri (Weiden et al., 2004). La frequenza di ricadute a seguito di interruzione del trattamento è elevata anche dopo solo un singolo episodio e la transizione tra fase di compenso durante il trattamento farmacologico e ricaduta per interruzione del trattamento può essere brusca senza specifici e chiari segni di incipiente modificazione del quadro clinico psicopatologico (Emsley et al., 2014). Infine, un periodo prolungato di trattamento prima della interruzione non riduce necessariamente il rischio di ricaduta.

2.1.2. Miglioramento del profilo farmacocinetico

L'utilizzazione degli antipsicotici LAI nasce anche dall'obiettivo di "migliorare" il profilo farmacocinetico (Ereshefsky, 2003; Meyer, 2013). Rispetto alle preparazioni orali, le formulazioni LAI consentono di evitare il metabolismo di primo passaggio epatico aumentando quindi la biodisponibilità e consentendo la somministrazione di dosaggi complessivi più bassi. Inoltre la particolare modalità di rilascio con lento assorbimento dalla sede di iniezione determina una riduzione delle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di equilibrio del farmaco rispetto alle formulazioni orali, attenuando quindi la differenza tra la concentrazione di "picco" e di "valle". Dopo somministrazione di una formulazione LAI le concentrazioni plasmatiche di un farmaco antipsicotico sono pertanto più stabili con potenziali vantaggi dal punto di vista clinico. Si ritiene infatti che i picchi di concentrazione plasmatica del farmaco possano essere responsabili di effetti indesiderati (ad es. iperprolattinemia), mentre le concentrazioni di valle potrebbero raggiungere valori al di sotto della soglia terapeutica. D'altro canto, il lento raggiungimento delle concentrazioni ottimali giustifica la necessità di una supplementazione orale di farmaco nelle prime settimane di trattamento o di una dose d'attacco iniziale in relazione alla specifica formulazione.

2.2. Vantaggi e svantaggi degli antipsicotici LAI

I potenziali vantaggi e svantaggi delle formulazioni LAI dei farmaci antipsicotici rispetto alle formulazioni orali sono riassunte nella Tabella 1 (Nasrallah, 2007; McEvoy et al., 2006; Morissette, 2012; Brissos et al., 2014).

3. Proprietà farmacologiche dei nuovi antipsicotici LAI

Sono presenti in Italia diversi antipsicotici LAI di prima generazione quali aloperidolo decanoato, flufenazina decanoato, perfenazina enantato e zuclopentixolo decanoato. Le formulazioni depot di questi antipsicotici sono basate sulla esterificazione del principio attivo con

acidi grassi a lunga catena laterale disciolti in una soluzione oleosa (Park et al., 2013). L'uso di queste preparazioni è limitato dalla marcata incidenza di effetti indesiderati di tipo extrapiramidale.

Le formulazioni LAI dei nuovi antipsicotici attualmente disponibili sono risperidone a rilascio prolungato, paliperidone palmitato, olanzapina pamoato ed aripiprazolo a rilascio prolungato. Le principali caratteristiche farmacologiche dei nuovi antipsicotici LAI sono di seguito riportate.

3.1. Risperidone LAI

Il risperidone è stato il primo antipsicotico di seconda generazione ad essere disponibile come formulazione LAI da somministrare per via intramuscolare. Poiché la molecola di risperidone non presenta gruppi ossidrilici non è stato possibile creare una formulazione depot mediante una reazione di esterificazione, per cui per ottenere una preparazione a rilascio prolungato è stato necessario fare ricorso ad una tecnologia più complessa basata su polimeri biodegradabili. La formulazione di risperidone LAI è infatti costituita da risperidone incapsulato in microsfele formate da un copolimero biodegradabile, il poli d,l-lattato-co-glicolicato, sospese in soluzione salina sterile. Questa formulazione deve essere conservata in frigorifero, a temperatura compresa tra 2 ed 8 °C, ed al riparo dalla luce.

Il profilo farmacocinetico del risperidone LAI dopo singola somministrazione è una diretta conseguenza dei processi di liberazione del farmaco dalla matrice polimerica. Dopo iniezione intramuscolare nella regione glutea si ha una iniziale modesta liberazione del farmaco dalla superficie delle microsfele, mentre il rilascio massivo del composto attivo si verifica a partire dalla terza settimana, raggiunge il picco alla quarta e quinta settimana, per poi diminuire alla settima settimana (Eerdekens et al., 2004). Per tale motivo, durante le prime tre settimane di trattamento con risperidone LAI si rende necessaria la supplementazione con risperidone per via orale al fine di mantenere i livelli plasmatici di farmaco entro il range terapeutico. Inoltre, questa modalità di rilascio ha consentito di stabilire che la somministrazione di dosi ripetute deve avvenire ad intervalli di due settimane (Eerdekens et al., 2004). I livelli plasmatici di steady-state vengono raggiunti intorno alla sesta-ottava settimana dall'inizio della terapia (Park et al., 2013). Le concentrazioni plasmatiche di steady-state dopo somministrazione di risperidone LAI presentano minori fluttuazioni rispetto alla somministrazione di risperidone per via orale (Mannaert et al., 2005). Il risperidone viene ampiamente metabolizzato a livello epatico ad opera del CYP2D6 e, in misura minore, del CYP3A4 con formazione di 9-idrossirisperidone o paliperidone (Fang et al., 1999; Yasui-Furukori et al., 2001). Poiché l'azione farmacologica del metabolita è sostanzialmente sovrapponibile a quella del precursore, a livello cinetico viene spesso considerata la "frazione

attiva", la somma cioè della concentrazione plasmatica del farmaco e del suo metabolita attivo (Megens et al., 1994). Nei metabolizzatori rapidi ed ultrarapidi per il CYP2D6, che costituiscono circa il 90% della popolazione caucasica, il 9-idrossirisperidone costituisce l'80-90% della frazione attiva di risperidone allo steady-state (Scordo et al., 1999). Nei lenti metabolizzatori, che rappresentano il 3-5% della popolazione, il risperidone è generalmente presente a concentrazioni maggiori rispetto al suo metabolita.

Dal punto di vista farmacodinamico il risperidone è un'antagonista selettivo dei recettori dopaminergici D₂ e di quelli serotoninergici 5HT_{2A} (Stahl, 2013). Presenta un'affinità minore nei confronti dei recettori istaminergici H₁ e per quelli adrenergici α_1 ed α_2 , mentre non si lega in modo significativo ai recettori muscarinici dell'acetilcolina. Il metabolita 9-idrossirisperidone ha un profilo farmacodinamico sovrapponibile a quello del risperidone. Il profilo di tollerabilità del risperidone LAI è sovrapponibile a quello del risperidone orale ed è caratterizzato dalla possibile insorgenza di effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia, sedazione, ipotensione posturale, modesto incremento ponderale e rischio di iperglicemia ed alterazioni dell'assetto lipidico.

Il risperidone non influenza significativamente l'attività degli enzimi del metabolismo e non modifica pertanto i parametri farmacocinetici di altri agenti terapeutici assunti contemporaneamente. La concomitante somministrazione di farmaci ad azione inibitoria verso il CYP2D6, quali ad es. gli antidepressivi fluoxetina e paroxetina, può invece indurre un significativo incremento (tra il 50 ed il 100%) delle concentrazioni plasmatiche della frazione attiva di risperidone con possibile insorgenza di effetti indesiderati dose-dipendenti (ad es. effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia) e conseguente necessità di riduzione della dose (Spina and de Leon, 2014). Al contrario, farmaci che inducono il CYP3A4 e la glicoproteina P, come carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e rifampicina, possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche della frazione attiva di risperidone con possibile diminuzione della risposta clinica (Spina e de Leon, 2007).

3.2. Paliperidone palmitato

Il paliperidone palmitato è l'estere palmitato del paliperidone o 9-idrossirisperidone, il metabolita attivo del risperidone. La formulazione consiste in una sospensione acquosa che utilizza la tecnologia dei nano cristalli, preparata in siringhe preriempite, disponibile a dosaggi di paliperidone palmitato pari a 78, 117, 156 e 234 mg equivalenti a 50, 75, 100 e 150 mg di paliperidone. A differenza del risperidone a rilascio prolungato, questa formulazione non necessita di refrigerazione e può essere conservata a temperatura ambiente.

Dopo somministrazione intramuscolare, il paliperidone palmitato si dissolve lentamente nel tessuto interstiziale dove viene idrolizzato a paliperidone ed acido palmitico ad opera di esterasi presenti nel tessuto muscolare e rilasciato lentamente nella circolazione sistemica (Gopal et al., 2010). L'assorbimento del composto può essere diverso in relazione alla sede di iniezione. Il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) è risultato più elevato (del 28%) dopo somministrazione nel deltoide rispetto al gluteo (Carter, 2012). Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione massima (T_{max}) dopo singola somministrazione varia lievemente con la dose ed è di 13-17 giorni. L'emivita è compresa tra 25 e 49 giorni per le dosi da 25 a 150 mg, correlata alla lenta solubilizzazione dei cristalli del composto (Samtani et al., 2009). Sulla base di queste considerazioni cinetiche, al fine di raggiungere rapidamente livelli terapeutici di farmaco in circolo, viene raccomandato di effettuare una somministrazione di 150 mg eq di paliperidone (234 mg di paliperidone palmitato) al primo giorno di terapia e di 100 mg eq di paliperidone (156 mg di paliperidone palmitato) all'ottavo giorno nel deltoide (Gopal et al., 2010). Successivamente la dose di mantenimento di 75 mg potrà essere somministrata indifferentemente nel gluteo o nel deltoide ogni 4 settimane. Questo ovviamente rappresenta un utile aspetto nella pratica clinica, poiché il paliperidone palmitato non necessita di una iniziale supplementazione con il medesimo composto per via orale. Il paliperidone viene eliminato prevalentemente per via renale con un metabolismo epatico trascurabile ad opera del CYP2D6 e del CYP3A4 e la sua eliminazione. Pertanto rappresenta un'utile scelta terapeutica nei casi di insufficienza epatica lieve e media o in quei casi in cui dovesse rendersi indispensabile una polifarmacoterapia con altri farmaci a preponderante metabolismo epatico. Di contro, il paliperidone palmitato non dovrebbe essere utilizzato nelle forme moderate e gravi di insufficienza renale (clearance della creatinina $<50\text{mL}/\text{min}$).

Il profilo farmacodinamico del paliperidone è sovrapponibile a quello del suo precursore. Infatti, come il risperidone, il paliperidone si caratterizza per l'antagonismo nei confronti dei recettori dopaminergici D_2 e di quelli serotoninergici $5HT_{2A}$ (Carter, 2012). Presenta inoltre una significativa affinità nei confronti dei recettori istaminergici H_1 e per quelli adrenergici α_1 ed α_2 , mentre non si lega in modo significativo ai recettori colinergici muscarinici ed ai recettori beta adrenergici. Il paliperidone presenta un profilo di tollerabilità simile a quello del risperidone, anche se sembra essere associato ad una minore incidenza di sedazione, effetti extrapiramidali ed ipotensione ortostatica (Sthal, 2013).

A differenza del risperidone, il paliperidone, essendo eliminato prevalentemente per via renale, presenta un basso potenziale di interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico. E' stato tuttavia documentato che la carbamazepina può determinare una diminuzione del 30-50% delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone, verosimilmente dovuta ad induzione degli enzimi

metabolizzanti e/o induzione della glicoproteina P (de Leon et al., 2012; Yasui-Furukori et al., 2013).

3.3. Olanzapina pamoato

L'olanzapina pamoato, la formulazione a rilascio prolungato di olanzapina, è costituita dal sale di acido pamoico e olanzapina (base) ed è disponibile sotto forma di microcristalli sospesi in un veicolo acquoso. La formulazione a rilascio prolungato differisce dalla preparazione intramuscolare a rilascio immediato in quanto quest'ultima è costituita da olanzapina base rapidamente disponibile. Quando la sospensione viene iniettata nel muscolo gluteo, il sale si dissocia lentamente nel sito di iniezione nei due componenti, acido pamoico ed olanzapina, con un rilascio continuo in circolo di olanzapina che dura per più di quattro settimane e si riduce progressivamente tra le otto e le dodici settimane (Frampton, 2010; Naber, 2011). La solubilità del sale aumenta quando l'olanzapina pamoato viene accidentalmente in contatto con una rilevante quantità di sangue, potendosi determinare un rapido aumento del rilascio di farmaco attivo in circolo con possibili fenomeni di sovradosaggio. Sotto il profilo clinico, questo meccanismo potrebbe essere potenzialmente alla base degli eventi avversi correlati al sito di somministrazione e definiti col termine di "Sindrome successiva all'iniezione" o "*Post injection delirium/sedation*", riportata nello 0,07% delle iniezioni a base di olanzapina pamoato o nell'1,4% dei pazienti (Mc Donnel et al., 2010; Luedecke et al., 2015). Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo circa quattro giorni dalla somministrazione di olanzapina pamoato e l'emivita è di circa 26 giorni. Non è quindi necessaria una supplementazione con olanzapina orale nelle prime settimane di trattamento. Il calcolo della dose iniziale d'attacco iniziale e della successiva dose di mantenimento di olanzapina pamoato si basa sulla corrispondente dose di olanzapina orale richiesta per la stabilizzazione. L'olanzapina viene estesamente metabolizzata a livello epatico attraverso reazioni di coniugazione, mediate dalla UGT1A4, e di ossidazione ad opera del CYP1A2 ed, in misura minore, dal CYP2D6. I metaboliti dell'olanzapina non hanno significativa azione farmacologica e vengono escreti nelle urine.

Il profilo recettoriale dell'olanzapina pamoato è sovrapponibile a quello dell'olanzapina orale e caratterizzato da un antagonismo multirecettoriale (Stahl, 2013). L'olanzapina presenta elevata affinità per i recettori dopaminergici D₂, serotoninergici 5HT_{2A} e 5HT_{2C}, istaminergici H₁, muscarinici M₁ ed adrenergici α₁. L'olanzapina può determinare diversi effetti indesiderati fra cui sedazione, aumento ponderale, iperglicemia ed alterazioni dell'assetto lipidico, ma presenta un basso rischio di effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia. Come accennato in precedenza, l'iniezione di olanzapina pamoato è associata alla possibile insorgenza (1.4 % dei pazienti) di un evento avverso correlato all'iniezione e caratterizzato da eccessiva sedazione, stato confusionale,

vertigine, disartria (Detke et al., 2010; Mc Donnel et al., 2010; Bushe et al., 2015; Luedecke et al., 2015). L'evento si verifica tra i 20 minuti e le 3 ore dopo l'iniezione e si risolve completamente nel giro di 3-72 ore. Dopo ogni iniezione, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio post-iniezione, cioè tenuti in osservazione in una struttura sanitaria da parte di personale qualificato per almeno 3 ore.

Come altri antipsicotici di seconda generazione, l'olanzapina non interferisce con l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo e non modifica pertanto i parametri farmacocinetici di altri farmaci. Le concentrazioni plasmatiche di olanzapina possono essere significativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di inibitori o induttori del CYP1A2, che rappresenta il principale meccanismo di eliminazione epatica del composto. Pertanto, sotto il profilo clinico, occorre considerare aggiustamenti del dosaggio di olanzapina qualora vengano assunti in concomitanza farmaci inibitori del CYP1A2, quali la fluvoxamina o la ciprofloxacina, o induttori del CYP1A2, quali omeprazolo, carbamazepina e fumo di sigaretta (Spina e de Leon, 2007).

3.4. Aripiprazolo LAI

L'aripiprazolo LAI è il primo agonista dopaminergico parziale ad essere disponibile in formulazione iniettabile per via intramuscolare. Nella formulazione LAI la molecola di aripiprazolo è immodificata e la preparazione si presenta come una polvere liofilizzata che deve essere ricostituita in sospensione acquosa. Iniettato nel muscolo gluteo o nel deltoide, il farmaco (alla dose raccomandata di trattamento iniziale di 400 mg) viene rilasciato lentamente nella circolazione sistemica per la durata di circa trenta giorni (Mallikaarjun et al., 2013). Infatti, l'aripiprazolo monoidrato è poco solubile in acqua a pH fisiologico, e di conseguenza, la velocità di assorbimento dell'antipsicotico dal sito di iniezione intramuscolare dipende dalla velocità di dissoluzione delle particelle cristalline sospese di aripiprazolo monoidrato. La concentrazione massima del farmaco viene raggiunta in 5-7 giorni. Per tale motivo, dopo la prima iniezione, è necessario proseguire il trattamento con 10-20 mg di aripiprazolo orale per 14 giorni consecutivi, al fine di mantenere le concentrazioni terapeutiche di aripiprazolo durante l'inizio della terapia. Dopo somministrazione di dosi multiple ad intervalli mensili, le concentrazioni di steady-state di aripiprazolo sono generalmente raggiunte dopo la quarta somministrazione. L'aripiprazolo viene ampiamente metabolizzato a livello epatico, principalmente attraverso tre vie di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione (Shirley e Perry, 2014). Gli isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili della deidrogenazione e dell'idrossilazione di aripiprazolo, mentre la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. Il deidroaripiprazolo è il principale metabolita e presenta un'attività farmacologica sovrapponibile al precursore. Allo steady-state, le concentrazioni

plasmatiche del deidro-aripirazolo costituiscono il 30% circa di quelle dell'aripirazolo. L'emivita dell'aripirazolo LAI 300 mg e 400 mg è rispettivamente di 30 e 46 giorni. Nei metabolizzatori lenti per il CYP2D6, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere pari a 300 mg.

L'effetto antipsicotico dell'aripirazolo è verosimilmente dovuto alla sua azione sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici $5-HT_{1A}$ e $5-HT_{2A}$ (Stahl, 2013; Shirley e Perry, 2014). In particolare, l'aripirazolo si comporta da agonista parziale nei confronti dei recettori dopaminergici D_2 e serotoninergici $5-HT_{1A}$ e da antagonista nei confronti dei recettori serotoninergici $5-HT_{2A}$. Essendo l'aripirazolo un agonista parziale ad alta affinità per il recettore dopaminergico D_2 , in presenza di bassi livelli di dopamina endogena agisce da agonista funzionale dei recettori D_2 compensando la bassa attività dopaminergica mentre, se i livelli di dopamina sono elevati, agisce sostanzialmente come un antagonista funzionale riducendo l'iperattività dopaminergica. E' stato pertanto ipotizzato che l'aripirazolo possa influenzare il sistema dopaminergico in modo differente a seconda della regione interessata. La riduzione dell'iperattività dopaminergica mesolimbica potrebbe spiegare la sua efficacia sui sintomi positivi della schizofrenia, mentre la compensazione dell'ipoattività dopaminergica a livello mesocorticale potrebbe contribuire al miglioramento dei sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia. L'aripirazolo possiede un'affinità relativamente bassa per i recettori istaminergici H_1 ed adrenergici α_1 ed un'affinità pressochè nulla per i recettori colinergici muscarinici. Ne consegue un favorevole profilo di tollerabilità caratterizzato da possibile insorgenza di acatisia, modesta azione sedativa, bassa probabilità ad indurre incremento ponderale, scarsa tendenza ad indurre iperprolattinemia, ipotensione ortostatica, alterazioni della glicemia e dell'assetto lipidico e prolungamento del tratto QTc dell'elettrocardiogramma. A conferma di questo, in una recente metanalisi che ha confrontato il profilo di efficacia e tollerabilità di 15 antipsicotici, l'aripirazolo è risultato tra i composti meglio tollerati (Leucht et al., 2013).

L'aripirazolo non influenza in modo significativo l'attività degli isoenzimi del citocromo P450 e di conseguenza non modifica le concentrazioni plasmatiche di farmaci dati in associazione. La concomitante somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, paroxetina e chinidina, o di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, può determinare un aumento dei livelli plasmatici di aripirazolo e ridurre quelli del metabolita deidroaripirazolo, per cui si rende necessaria una riduzione della dose (Shirley e Perry, 2014). Al contrario, il trattamento con induttori del CYP3A4, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, ecc., può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche dell'aripirazolo e del suo metabolita attivo.

Il profilo comparativo tra le varie formulazioni LAI dei nuovi antipsicotici è riassunto nelle Tabelle 2, 3 e 4.

4. Gli antipsicotici LAI nel trattamento della schizofrenia

Nel corso degli studi registrativi l'efficacia e la tollerabilità degli antipsicotici LAI di seconda generazione sono state esaminate mediante trials clinici controllati e randomizzati condotti su pazienti affetti da schizofrenia in cui ciascun antipsicotico LAI è stato confrontato con placebo o con la corrispondente formulazione orale.

Per valutare il reale impatto di queste formulazioni nel trattamento della schizofrenia e nella prevenzione delle ricadute è necessario fare riferimento agli studi che hanno confrontato a) gli antipsicotici LAI verso le formulazioni orali; b) gli antipsicotici LAI di prima e di seconda generazione; c) antipsicotici di seconda generazione tra loro. Diverse rassegne della letteratura hanno esaminato criticamente il ruolo degli antipsicotici LAI nel trattamento della schizofrenia (Agid et al., 2010; Citrome, 2013; Rauch e Fleischhacker, 2013; Brissos et al., 2014).

4.1. Antipsicotici LAI vs orale

Sebbene i vantaggi delle formulazioni LAI verso quelle orali degli antipsicotici appaiano evidenti dal punto di vista teorico, i numerosi studi che hanno affrontato il problema dell'efficacia comparativa tra queste formulazioni hanno dato risultati in parte contrastanti.

I primi studi di confronto hanno riguardato gli antipsicotici LAI di prima generazione. Hogarty et al. (1979) riportarono che il tasso di ricadute era significativamente più basso nei pazienti che assumevano la formulazione LAI della flufenazina rispetto a quelli che ricevevano la formulazione orale. Alcuni anni dopo, in una rassegna della letteratura condotta da Davis et al. (1994), il tasso di ricadute psicotiche risultava del 47.1% con gli antipsicotici per via orale e del 30% con le formulazioni LAI. La meta-review di Adams et al. (2001), che aveva preso in considerazione gli studi clinici controllati di confronto tra antipsicotici di prima generazione LAI vs orale, non aveva invece trovato differenze nel tasso di ricadute e nel profilo di tollerabilità tra le due formulazioni, mentre il miglioramento clinico era più evidente con le formulazioni LAI. Una review sistematica di studi clinici controllati e randomizzati e di studi osservazionali (retrospettivi e prospettici), condotta da Haddad et al. (2009), ha indicato che le formulazioni LAI degli antipsicotici garantiscano un miglioramento globale maggiore rispetto alle formulazioni orali, senza tuttavia mostrarsi statisticamente più efficaci e meglio tollerati. Indagini più recenti che hanno incluso anche studi con le formulazioni LAI dei nuovi antipsicotici hanno dato risultati più

convincenti a favore delle formulazioni iniettabili a rilascio prolungato. In particolare Leucht et al. (2011) in una review sistematica ed una metanalisi degli studi controllati a lungo termine in pazienti ambulatoriali hanno riportato un più basso tasso di ricadute (del 10% come rischio relativo e del 30% rischio assoluto) con le formulazioni LAI rispetto alle formulazioni orali di antipsicotici. In uno studio di coorte condotto in Finlandia su 2588 pazienti schizofrenici al primo ricovero, il rischio di riospedalizzazione è risultato di un terzo inferiore nei pazienti trattati con antipsicotici LAI che con preparazioni per via orale (Tijhonen et al., 2011). Sorprendentemente lo studio di Rosenheck et al. (2011) non ha documentato differenze di efficacia nella prevenzione di ricadute psicotiche del risperidone LAI rispetto a diverse formulazioni orali. Inoltre, l'uso del risperidone LAI risultava indurre più frequentemente reazioni avverse di tipo extrapiramidale. Infine, la recente metanalisi di Fusar-Poli et al. (2013), riguardante solo studi con nuovi antipsicotici LAI, non ha evidenziato significative differenze di efficacia e tollerabilità tra formulazioni LAI ed orali.

Come sottolineato da diversi autori (Haddad et al., 2009; Kane et al., 2013; Kirson et al., 2013; Haddad et al., 2015), i risultati degli studi di confronto fra formulazioni LAI ed orali di antipsicotici, sia di prima che di seconda generazione, sono influenzati da una serie di aspetti metodologici che minimizzano i potenziali vantaggi delle formulazioni LAI. In particolare gli studi clinici controllati e randomizzati sono spesso di breve durata e non consentono quindi un'adeguata valutazione della prevenzione delle ricadute. Inoltre i pazienti inclusi sono poco rappresentativi dei pazienti del cosiddetto "real world" o "mondo reale", cioè di quelli che si incontrano nella normale pratica clinica. Si tratta per lo più di pazienti ospedalizzati, soggetti a frequenti controlli e che ricevono più "attenzione", o meno gravi o con minore compromissione cognitiva, per cui il problema dell'aderenza alla terapia orale è poco significativo. Inoltre va sottolineato che pazienti poco disposti ad assumere terapia farmacologica non accettano di solito di partecipare volontariamente ad uno studio clinico. Poiché i vantaggi delle formulazioni LAI consistono nella riduzione delle ricadute dovute a migliore aderenza, le differenze tra formulazioni LAI ed orali potrebbero essere meglio evidenziate attraverso studi naturalistici possibilmente a lungo termine. Studi osservazionali di "effectiveness" condotti su pazienti "real-world" nelle condizioni cliniche di routine potrebbero fornire informazioni più attendibili. A questo proposito sono particolarmente utili gli studi "mirror-image" in cui lo stesso paziente è osservato prima, in corso di terapia orale, e dopo, durante trattamento con formulazioni LAI. E' interessante notare che le conclusioni di due recenti studi di Kishimoto et al. (2013, 2014) sembrano confermare che le discrepanze nei risultati sono da attribuire alla minore validità clinica degli studi controllati rispetto alla prassi terapeutica in condizioni naturalistiche. Infatti, una metanalisi degli studi controllati e randomizzati non ha documentato differenze in termini di prevenzione di ricadute psicotiche tra formulazioni LAI ed

orali di farmaci antipsicotici (Kishimoto et al., 2013), mentre una metanalisi degli studi “mirror-image” ha dimostrato una evidente superiorità delle preparazioni LAI dei farmaci antipsicotici rispetto alle preparazioni orali nel prevenire le ospedalizzazioni (Kishimoto et al., 2014). Infine, i risultati di un recente studio “mirror image”, condotto da Kane et al. (2015) in pazienti affetti da schizofrenia, hanno dimostrato che lo “switch” ad aripiprazolo LAI era associato ad una percentuale di ospedalizzazione nei 6 mesi successivi all’introduzione della formulazione LAI significativamente più bassa rispetto a quella relativa ai 6 mesi precedenti in cui i pazienti avevano ricevuto aripiprazolo per via orale (8.8% vs 38.1%, $p < 0.0001$).

4.2. Antipsicotici LAI prima generazione vs seconda generazione

Un numero piuttosto limitato di studi ha confrontato antipsicotici LAI di prima e seconda generazione in pazienti con schizofrenia. Nei pochi studi disponibili in letteratura, tra i nuovi antipsicotici è stato il risperidone LAI ad essere confrontato con gli antipsicotici LAI di prima generazione. Alcuni studi hanno riportato un significativo miglioramento dei sintomi psichici o degli effetti indesiderati di tipo extrapiramidale o una riduzione del tasso di riospedalizzazione a seguito della passaggio da antipsicotici LAI di tipo convenzionale a risperidone LAI (Lasser et al., 2004; Turner et al., 2004; De Marinis et al., 2007; Lai et al., 2009; Grimaldi-Bensouda et al., 2012). Al contrario, in uno studio naturalistico della durata di 6 mesi, il passaggio da un trattamento con aloperidolo decanoato o flufenazina decanoato a risperidone LAI ha comportato una più alta frequenza di interruzione ed una maggiore incidenza di incremento ponderale ed iperprolattinemia (Covell et al., 2012).

Uno studio recente in doppio cieco, controllato e randomizzato, ha confrontato il profilo di efficacia e tollerabilità del paliperidone palmitato (dosaggio da 39 a 234 mg) e dell’aloperidolo decanoato (dosaggio da 25 a 200 mg) somministrati una volta al mese per 24 mesi (McEvoy et al., 2014). Lo studio non ha documentato significative differenze tra le due formulazioni in termini di efficacia, mentre per quel che riguarda la tollerabilità il trattamento con paliperidone palmitato era associato ad una maggiore incidenza di aumento ponderale ed iperprolattinemia e quello con aloperidolo decanoato ad una maggiore incidenza di acatisia.

4.3. Confronto head-to-head tra nuovi antipsicotici LAI

Pochi sono gli studi disponibili in letteratura di confronto “head-to-head” tra nuovi antipsicotici LAI. Due studi registrativi di non inferiorità hanno confrontato il paliperidone LAI col risperidone LAI (Pandina et al., 2011; Fleischhacker et al., 2012). Mentre il primo studio, a breve

termine (13 settimane), ha dimostrato una sostanziale equivalenza tra le due formulazioni (Pandina et al., 2011), nel secondo, a lungo termine (53 settimane), il paliperidone palmitato non ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile al risperidone LAI (Fleischhacker et al., 2012). Tuttavia nei pazienti che erano stati trattati con paliperidone palmitato le concentrazioni plasmatiche del farmaco erano risultate inferiori a quelle necessarie per ottenere l'effetto antipsicotico per cui il risultato negativo osservato nel gruppo trattato con paliperidone LAI è stato attribuito al basso dosaggio utilizzato (63.5 mg).

In un recente studio di confronto, denominato studio QUALIFY, head-to-head, randomizzato, in aperto, "rater-blinded", della durata di 28 settimane, disponibile al momento solo come abstract congressuale (Naber et al., 2015), un trattamento con aripiprazolo LAI 400 mg (con eventuale riduzione a 300 mg in base alla tollerabilità) (148 pazienti) è risultato più efficace rispetto ad un trattamento con paliperidone palmitato ad un dosaggio tra 50 e 150 mg (147 pazienti) in termini di qualità della vita, misurata con la scala di Heinrichs-Carpenter. Rispetto al trattamento con paliperidone palmitato, la somministrazione di aripiprazolo LAI è risultata inoltre più efficace nel controllare la sintomatologia clinica, misurata con la Clinical Global Impression-Severity, ed associata ad una minore incidenza di effetti indesiderati e ad un minor numero di interruzioni del trattamento da tutte le cause.

5. Linee guida e raccomandazioni per l'uso dei nuovi antipsicotici LAI nella schizofrenia

Gli antipsicotici a rilascio prolungato e somministrazione intramuscolare sono raccomandati in diverse linee guida sul trattamento farmacologico della schizofrenia per i pazienti che presentano episodi di ricaduta per scarsa aderenza alla terapia e in pazienti che preferiscono esplicitamente la terapia una volta al mese (o secondo cronogramma terapeutico) all'assunzione della dose orale quotidiana.

L'*American Psychiatric Association* (2010) suggerisce l'impiego dei nuovi antipsicotici LAI nel trattamento dei casi di schizofrenia con episodi ricorrenti correlate alla parziale o totale non aderenza alla farmacoterapia. La *Canadian Clinical Practice* similmente raccomanda formulazioni LAI per favorire l'aderenza al trattamento in pazienti con episodi multipli e ricorrenti e/o con persistente sintomatologia positiva (Malla et al., 2013). L'algoritmo per il trattamento farmacologico della schizofrenia sviluppato dell'*International Psychopharmacology Algorithm Projects* (IPAPs) (<http://www.ipap.org/schiz/>) propone l'utilizzo di formulazioni LAI nei pazienti con parziale o totale non aderenza. Le linee guida del National Institute for Health and Clinical

Excelence (NICE) (NICE, 2009) indicano che gli antipsicotici LAI possono essere considerati per quei pazienti che dimostrino preferenza per questo tipo di formulazione e modalità di trattamento e allo scopo di evitare una non aderenza occulta alla terapia orale. L'Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia del *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP) raccomanda l'impiego degli antipsicotici LAI nei pazienti con inadeguata aderenza in qualunque stadio della malattia, e quindi potenzialmente anche dopo un primo episodio (Moore et al., 2007). L'*Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie* indica l'utilizzo degli antipsicotici LAI anche dopo un primo episodio di malattia (Llorca et al., 2013).

In generale, sempre più numerose evidenze suggeriscono una possibile maggiore efficacia degli antipsicotici LAI di seconda generazione nel mantenimento dell'aderenza e nella prevenzione delle ricadute rispetto alla terapia orale anche nei pazienti al primo episodio di schizofrenia (Kim et al., 2012; Chue and Emsley, 2007; Altamura et al., 2012; Stahl, 2014). Infatti sebbene la mancata aderenza ai trattamenti farmacologici sia una variabile rilevante in diverse fasi della storia clinica e della traiettoria di malattia dei pazienti affetti da schizofrenia, più recentemente l'attenzione per questo fenomeno è stata incentrata sulle fasi iniziali e il primo episodio di malattia (Tiihonen et al., 2011; Das et al., 2014; Maia-de-Oliveira et al., 2013) suggerendo un' utilizzo tempestivo degli antipsicotici LAI allo scopo di prevenire il circolo vizioso della "non aderenza-ricadute" (Heres et al., 2014a, 2014b) in quella che è considerata la fase particolarmente sensibile della storia naturale della malattia stessa (Birchwood et al., 1998; Kahn e Sommer, 2015). Secondo alcuni autori, ogni nuovo episodio psicotico o recrudescenza della sintomatologia rappresenterebbe l'epifenomeno di una potenziale condizione di neurotossicità e di ulteriore possibile peggioramento della patologia (Anderson et al., 2014; Hýža et al., 2013; Rund et al., 2013). Multipli studi d'imaging dimostrano in pazienti affetti da schizofrenia monitorati dall'esordio della malattia in tempi successivi con risonanza magnetica, alterazioni anatomofunzionali progressive in regioni cerebrali considerate d'interesse nella fisiopatologia del disturbo. Tali alterazioni interessano sia la sostanza grigia sia la sostanza bianca (Gutierrez et al., 2015; Ayesa-Arriola et al., 2015). Quantunque esistano numerose variabili che complicano l'interpretazione dei fenomeni patoplastici evidenziati da studi longitudinali di imaging (Van Haren et al., 2012), inclusa la stessa terapia antipsicotica, si ritiene che tali alterazioni sono molto probabilmente parte integrante della patologia schizofrenica (Cannon et al., 2014).

In considerazione: a) della potenziale neurotossicità di nuovi episodi di psicosi; b) della progressione delle modificazioni cerebrali prima dell'esordio (nei pazienti ad ultrarischio) e dall'esordio nei primi anni di malattia; c) dell'elevata frequenza di interruzione della terapia antipsicotica proprio nelle fasi iniziali della malattia, è stato ipotizzato che la continuità della

terapia antipsicotica soprattutto nelle fasi iniziali della malattia possa rappresentare una condizione in grado di influenzare significativamente il decorso, e che l'utilizzo dei LAI, in particolare di seconda generazione, con minore predisposizione a indurre effetti collaterali, possa rappresentare un'importante strategia per quei pazienti che mostrano scarsa aderenza alla terapia proprio nelle fasi iniziali della malattia (Tiihonen et al., 2011; Das et al., 2014; Maia-de-Oliveira et al., 2013). Pertanto diversi autori sostengono i possibili vantaggi di un utilizzo tempestivo degli antipsicotici LAI, specie di seconda generazione, per garantire, dopo il primo episodio e stabilita la diagnosi o dopo la prima ricaduta per scarsa aderenza al trattamento, la continuità necessaria in una fase critica della traiettoria del disturbo (Heres et al., 2014b; Kane et al., 2013; Kim et al., 2012; Potkin et al., 2015; Prikryl et al., 2012; Weiden et al., 2009).

Motivazioni e impedimenti al non utilizzo nel primo episodio.

Nonostante i trattamenti con antipsicotici LAI possano consentire la continuità del trattamento farmacologico nelle fasi iniziali della malattia a elevato rischio di non aderenza e nonostante le evidenze di una progressiva perdita di sostanza grigia proprio nelle fasi iniziali della malattia, l'utilizzo di tali formulazioni è stato a lungo riservato al trattamento di pazienti con lunga storia di malattia e considerato in alcuni casi come tentativo ultimo dopo multipli fallimenti terapeutici (in realtà fallimenti per mancata aderenza) (Heres et al., 2014). Quest'attitudine sembra particolarmente radicata tra gli psichiatri (Heres et al., 2014) e solo recentemente si sono iniziate a valutare in maniera critica le motivazioni che inducono gli psichiatri a non utilizzare con maggiore frequenza tale strategia di somministrazione (Jeong et al., 2013; Potkin et al., 2013) allo scopo di riconoscerle e poterle valutare criticamente.

Tra le motivazioni più frequentemente addotte al mancato utilizzo degli antipsicotici LAI nel trattamento del primo episodio di psicosi sono da annoverarsi quelle qui di seguito descritte: 1) l'incertezza della diagnosi, potenzialmente un primo episodio potrebbe essere un episodio non altrimenti specificato, un disturbo schizofreniforme un episodio psicotico breve o manifestazione psicotica di altra tipologia di disturbo anche eventualmente secondario (ad esempio a patologie internistiche); 2) l'erronea convinzione che l'utilizzo di formulazioni LAI dell'antipsicotico possa essere percepito come un aspetto punitivo; 3) il timore che la terapia di tipo iniettivo da ripetersi sistematicamente con le medesime modalità almeno mensilmente faccia percepire la patologia al paziente come particolarmente grave e non suscettibile di significative modificazioni (Kim et al., 2012).

Pertanto discutere con i pazienti e i *caregivers* del problema dell'aderenza e valutare con questi e con gli altri membri dello staff medico che seguono il paziente la possibilità di iniziare la

somministrazione di antipsicotico LAI dovrebbe essere una strategia da implementare sistematicamente nei casi di mancata aderenza anche nelle fasi iniziali della patologia (Potkin et al., 2013; Jakovljević et al., 2014).

6. Conclusioni

I dati discussi in questo documento consentono di raggiungere le seguenti conclusioni:

- La prevenzione delle ricadute causate da non aderenza al trattamento con formulazioni orali rappresenta un problema importante anche con gli antipsicotici di seconda generazione
- I nuovi antipsicotici LAI costituiscono una valida opportunità nel trattamento della schizofrenia poiché migliorano l'aderenza alla terapia, riducendo il rischio di ricadute e riospedalizzazioni. Inoltre il cronogramma di somministrazione consente ai medici curanti di conoscere l'effettiva aderenza e l'eventuale venir meno della stessa per scelta o impossibilità del paziente di effettuare la terapia.
- Il profilo farmacocinetico più prevedibile e con ridotte fluttuazioni plasmatiche rende le formulazioni LAI dei nuovi antipsicotici particolarmente indicate per la terapia di mantenimento.
- Sulla base delle attuali conoscenze sulla neurobiologia della schizofrenia e sull'effetto neuroprotettivo dei farmaci antipsicotici è ipotizzabile un uso anticipato delle formulazioni LAI già dopo il primo episodio psicotico e confermata la diagnosi di schizofrenia o dopo la prima ricaduta o esacerbazione clinica.
- I nuovi antipsicotici LAI attualmente disponibili presentano differenti proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche ed un differente profilo di tollerabilità. Considerate la provata efficacia di tutti gli antipsicotici LAI attualmente disponibili e la possibilità di utilizzo dopo il primo episodio o comunque nelle fasi iniziali del disturbo in pazienti prevalentemente giovani adulti ne deriva che la tollerabilità è un elemento cruciale per la scelta del farmaco specifico. In particolare la necessità di prevenire disturbi metabolici, motori e le conseguenze dell'iperprolattinemia clinicamente significativi, dovrebbe essere tenuta presente in relazione alle caratteristiche del singolo paziente, all'evoluzione del quadro clinico e alle patologie internistiche eventualmente presenti in comorbidità.
- Per supportare il maggior utilizzo delle formulazioni LAI sarebbero necessari:

- studi di confronto tra formulazioni LAI ed orali di antipsicotici di seconda generazione per dimostrare inequivocabilmente che le formulazioni LAI sono associate ad una migliore aderenza (ridotto rischio di ricadute e riospedalizzazioni) e ad un più favorevole profilo di tollerabilità rispetto alle formulazioni orali, giustificandone il maggiore costo di acquisizione;
- studi di confronto tra formulazioni LAI di antipsicotici di prima e seconda generazione;
- studi di confronto “head-to-head” tra le formulazioni disponibili di antipsicotici LAI di seconda generazione.

Bibliografia

- Adams C, Fenton M, Quairashi S, David A. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290–299.
- Agarwal N, Port J, Bazzocchi M, Renshaw P. Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology* 2010; 255: 23–41.
- Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2301–2317.
- Altamura A, Aguglia, E, Bassi M, Bogetto F, Cappellari L, De Giorgi S, Fagiolini A, Ferrannini L, Girardi P. Rethinking the role of long-acting atypical antipsychotics in the community setting. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 336–349.
- Anderson KK, Voineskos A, Mulsant BH, George TP, McKenzie KJ. The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2014; 59: 513–517.
- Ayesa-Arriola R, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R, Ferro A, Sainz J, Crespo-Facorro B. Neuroanatomical differences between first-episode psychosis patients with and without neurocognitive deficit: a 3-year longitudinal study. *Front Psychiatry* 2013; 4:134.
- Bartzokis G, Altshuler L. Reduced intracortical myelination in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1229–1230.
- Bartzokis G, Lu PH, Stewart SB, Oluwadara B, Lucas AJ, Pantages J, Pratt E, Sherin JE, Altshuler LL, Mintz J, Gitlin MJ, Subotnik KL, Nuechterlein KH. In vivo evidence of differential impact of typical and atypical antipsychotics on intracortical myelin in adults with schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 113: 322–331.
- Bartzokis G, Lu P, Raven E, Amar C, Detore N, Couvrette A, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 140: 122–128.
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172: 53–59.
- Blasi G, Napolitano F, Ursini G, Taurisano P, Romano R, Caforio G, Fazio L, Gelao B, Di Giorgio A, Iacovelli L, Sinibaldi L, Popolizio T, Usiello A, Bertolino A. DRD2/AKT1 interaction on D2 c-AMP independent signaling, attentional processing, and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2011; 108: 1158–1163.
- Boonstra G, van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, Burger H, Boersma M, de Kroon B, Grobbee DE, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 146–153.
- Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 198–219.

Brugger S, Davis J, Leucht S, Stone J. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia—a systematic review and metaanalysis. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 495–503.

Bushe CJ, Falk D, Anand E, Casillas M, Perrin E, Chhabra-Khanna R, Detke HC. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 65.

Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 437–452.

Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TG, McEwen S, Addington J, Bearden CE, Cadenhead K, Cornblatt B, Mathalon DH, McGlashan T, Perkins D, Jeffries C, Seidman LJ, Tsuang M, Walker E, Woods SW, Heinssen R. North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 147–157.

Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2012; 72: 1137–1160.

Chue P, Emsley R. Long-acting formulations of oral antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *CNS Drugs* 2007; 21: 441–448.

Citrome L. New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 767–783.

Covell N, McEvoy J, Schooler N, Stroup T, Jackson C, Rojas I, Essoch SM. Schizophrenia Trials Network. Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 669–675.

Crabtree GW, Gogos JA. Synaptic plasticity, neural circuits, and the emerging role of altered short-term information processing in schizophrenia. *Front Synaptic Neurosci* 2014; 6: 28.

Das AK, Malik A, Haddad PM. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 179–185.

Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741–773.

de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 311–334.

De Marinis T, Saleem P, Glue P, Arnoldussen W, Teijeiro R, Lex A, Latif MA, Medori R. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 257–263.

De Risio A, Lang AP. History and therapeutic rationale of long acting antipsychotics. *Curr Clin Pharmacol* 2014; 9:39–52.

Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Stefaniak VJ, Corya SA. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 43.

Eerdekens M, Van Hove I, Remmerie B, Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 70: 91-100.

Ereshfsky L, Mascarenas CA. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 18–23.

Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochrome P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1999; 359: 147-151.

Fitzsimmons J, Hamoda HM, Swisher T, Terry D, Rosenberger G, Seidman LJ, Goldstein J, Mesholam-Gately R, Petryshen T, Wojcik J, Kikinis R, Kubicki M. Diffusion tensor imaging study of the fornix in first episode schizophrenia and in healthy controls. *Schizophr Res* 2014;156(2-3): 157-160

Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdekens M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 107-118.

Frampton JE. Olanzapine long-acting injection: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 2010; 70: 2289-2313.

Fusar-Poli P, Kempton M, Rosenheck R. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 57–66.

Glazer W. Who receives long-acting antipsychotic medications? *Psychiatr Services* 2007; 58: 437.

Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J, Samtani MN, Shiwach R, Alphs L. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 377-387.

Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, Limosin F, Beaufils B, Vaiva G, Verdoux H, Moride Y, Fabre A, Thibaut F, Abenhaim L; CGS Study Group. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res* 2012; 134: 187–194.

Gutiérrez-Galve L, Chu EM, Leeson VC, Price G, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. *Psychol Med* 2015; 45: 205-216.

Haddad PM, Kishimoto T, Correll CU, Kane JM. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 216-221.

Haddad P, Taylor M, Niaz O. First-generation antipsychotic long-acting injections vs. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry* 2009; 95: S20–S28.

Heres S. Long-acting injectable antipsychotics: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75: 1263-1265.

Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014; 29:1409-1413.

Hýža M, Huttlová J, Keřkovský M, Kašpárek T. Psychosis effect on hippocampal reduction in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 186-192.

Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 128–137.

Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1283–1294.

Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(8): 776-786

Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 549-562.

International Psychopharmacology Algorithm Projects (IPAPs) (<http://www.ipap.org/schiz/>)

Kambeitz J, Abi-Dargham A, Kapur S, Howes OD. Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia: systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 420-429.

Kane JM, Zhao C, Johnson BR, Baker RA, Eramo A, McQuade RD, Duca AR, Sanchez R, Peters-Strickland T. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. *J Med Econ* 2015; 18: 145-154.

Jakovljević M. Long-acting injectable (depot) antipsychotics and changing treatment philosophy: possible contribution to integrative care and personal recovery of schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014; 26: 304-307.

Jeong HG, Lee MS. Long-acting injectable antipsychotics in first-episode schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11: 1-6.

Johnson DA. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195: s7–s12.

Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. *CNS Spectr* 2007; 12: 21-26.

- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(8 Suppl):S37-41.
- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013; 12: 216-226
- Kim B, Lee SH, Yang YK, Park JI, Chung YC. Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia: the pros and cons. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:560836.
- Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-1315.
- Kirson N, Weiden P, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord S, Greenberg PE, Wong BJ. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 568–575.
- Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long acting injectable vs. oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror image studies. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 957-965.
- Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40: 192-213.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 892–909.
- Lai Y, Huang M, Chen C, Tsai C, Pan C, Chiu C. Pharmacokinetics and efficacy of a direct switch from conventional depot to risperidone long-acting injection in Chinese patients with schizophrenic and schizoaffective disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 440–448.
- Lasser R, Bossie, C, Gharabawi G, Turner M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 219–225.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951–962.
- Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 5):3-8.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83–92.

Leung M, Cheung C, Yu K, Yip B, Sham P, Li Q, Chua S, McAlonan G. Gray matter in first episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull* 2011; 37: 199–211.

Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res* 2008; 161: 235-247.

Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 340.

Luedecke D, Schöttle D, Karow A, Lambert M, Naber D. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients treated with olanzapine pamoate: mechanism, incidence, and management. *CNS Drugs* 2015; 29: 41-46.

Maia-de-Oliveira JP, Bressan RA, Elkis H, Machado-de-Sousa JP, Hallak JE. Why we should use long-acting injectable antipsychotics more frequently. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35: 217-218.

Malla A, Tibbo P, Chue P, Levy E, Manchanda R, Teehan M, Williams R, Iyer S, Roy MA.. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 30S–35S.

Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1751–1762.

Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, Forbes RA, Fleischhacker WW. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: An open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophrenia Res* 2013; 150: 251-258.

Mannaert E, Vermeulen A, Remmerie B, Bouhours P, Levron JC. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state: comparison with oral administration. *Encephale* 2005; 31: 609-615.

McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, Kothare P, Johnson J, Stickelmeyer M, Sanchez-Felix MV, Sorsaburu S, Mitchell MI. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 45.

McEvoy J. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 15–18.

McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz SM, Rosenheck RA, Ray N, Lamberti JS, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1978-1986.

Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ, Leysen JE. Survey on pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology*. 1994; 114: 9-23.

Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. *CNS Spectr* 2013; 18: 58-67.

Miller BJ, Bodenheimer C, Crittenden K. Second-generation antipsychotic discontinuation in first episode psychosis: an updated review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011; 9: 45-53.

Morrisette DA, Stahl SM. Optimizing outcomes in schizophrenia: long-acting depots and long-term treatment. *CNS Spectr* 2012;17 (1): 10-21.

Naber D. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12: 627-633.

Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, Peters-Strickland T, Nylander AG, Hertel P, Andersen HS, Eramo A, Loze JY, Potkin S. Aripiprazole once-monthly is superior to paliperidone palmitate in a randomized, head-to-head clinical study. Presented at the 23rd European Congress of Psychiatry (EPA); March 28-31, 2015, Vienna, Austria.

Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 260-267.

Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med* 2009; 39:1763–1777.

NICE Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (update). NICE Clinical Guidelines 2009 No. 82. London: National Institute for Health and Care Excellence.

Nickl-Jockschat T, Schneider F, Pagel A, Laird A, Fox P, Eickhoff S. Progressive pathology is functionally linked to the domains of language and emotion: meta-analysis of brain structure changes in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: S166–S171.

Nielsen MO, Rostrup E, Wulff S, Bak N, Broberg BV, Lublin H, Kapur S, Glenthøj B. Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1195-1204.

Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, Simpson G. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 218-226.

Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H, Shin YH, Na DH. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013; 36: 651-659.

Patel MX, David AS. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often, and what can be done about it? *Adv Psychiatr Treat* 2005; 11: 203-213.

Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1121–1128.

Perkins DO, Johnson JL, Hamer RM, Zipursky RB, Keefe RS, Centorrino F, Green AI, Glick IB, Kahn RS, Sharma T, Tohen M, McEvoy JP, Weiden PJ, Lieberman JA; HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode. *Schizophr Res* 2006; 83: 53-63.

Příkryl R, Příkrylová Kučerová H, Vrzalová M, Cešková E. Role of long-acting injectable second-generation antipsychotics in the treatment of first-episode schizophrenia: a clinical perspective. *Schizophr Res Treatment* 2012; 2012: 764-769.

Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs* 2013; 27: 637-652.

Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-247.

Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Soe Soe Thwin MPH, Vertrees JE, Liang MH. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011; 364: 842–851.

Rund BR. Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychol Med*. 2014; 44: 1577-1590.

Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 585-600.

Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*. 1999; 147: 300-305.

Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1342–1356.

Shirley M, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs* 74: 1097-1110.

Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic & Clin Pharmacol & Toxicol* 2007; 100: 4-22.

Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 721-746.

Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl SM, editor, *Stahl's essential psychopharmacology*. 4th edition. Cambridge University Press, New York; 2013; p: 129-236.

Stahl SM. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? *CNS Spectr* 2014; 19: 3-5.

Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 603–609.

Turner M, Eerdekens E, Jacko M, Eerdekens M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 241–249.

Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542–1550.

Van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2418-2423.

Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, Lam YW, Ereshefsky L, Miller AL. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 1187–1192.

Weiden PJ. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(14): 14–19.

Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 886–891.

Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1397-1406.

Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, Facciola G, Scordo MG, Tybring G. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1263-1268.

Yasui-Furukori N, Kubo K, Ishioka M, Tsuchimine S, Inoue Y. Interaction between paliperidone and carbamazepine. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 649-652.

Tabella 1. Potenziali vantaggi e svantaggi degli antipsicotici LAI rispetto agli antipsicotici per via orale

<p>Vantaggi</p>	<p>Migliore aderenza al trattamento</p> <p>Evitamento del metabolismo di primo passaggio</p> <p>Aumento della biodisponibilità</p> <p>Concentrazioni plasmatiche più prevedibili e stabili</p> <p>Diminuito rischio di intossicazione accidentale o volontaria</p> <p>Basso rischio di sintomi “rebound” ed improvvise ricadute</p> <p>Più frequente contatto tra paziente ed operatori</p>
<p>Svantaggi</p>	<p>Lento raggiungimento della concentrazione ottimale</p> <p>Gestione problematica degli effetti indesiderati per l’impossibilità ad interrompere il rilascio del farmaco</p> <p>Occasionale reazione locale nel sito di iniezione</p> <p>Sensazione di “essere controllato”</p> <p>Percezione dello “stigma”</p> <p>Elevati costi di acquisizione</p>

Tabella 2. Nuovi antipsicotici LAI: profilo comparativo

	Risperidone LAI	Paliperidone palmitato	Olanzapina pamoato	Aripiprazolo LAI
Formulazione	Necessita di ricostituzione	Siringhe preriempite	Necessita di ricostituzione	Necessita di ricostituzione
Conservazione	Refrigerazione	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
Sito di iniezione	Deltoide o gluteo	Deltoide o gluteo	Gluteo	Gluteo
Dosaggio	25, 37.5, 50 mg/ogni 2 settimane	50, 75, 100, 150 mg/ogni 4 settimane	210 o 300 mg/ogni 2 settimane 300 o 405 mg/ogni 4 settimane	160-400 mg/ogni 4 settimane
Supplementazione orale	Sì (3 settimane)	No (necessaria una <i>loading dose</i>)	No (necessaria una <i>loading dose</i>)	Sì (2 settimane)
Intervallo di somministrazione	Ogni 2 settimane	Ogni 24 settimane	Ogni 2 o 4 settimane	Ogni 4 settimane
Monitoraggio post-iniezione	No	No	Sì	No

Tabella 3. Nuovi antipsicotici LAI: confronto dei parametri farmacocinetici

	Risperidone LAI	Paliperidone palmitato	Olanzapina pamoato	Aripiprazolo LAI
T _{max} (giorni)	28-35	13-17	2-4	5-7
Emivita (giorni)	4-6	25-49	14-28	30-46
Tempo per il raggiungimento dello steady-state	6-8 settimane	4-6 settimane	3-mesi	3-4 mesi
Enzimi metabolizzanti	CYP2D6 CYP3A4	Prevalente escrezione renale Limitato metabolismo epatico (CYP2D6, CYP3A4)	CYP1A2 UGT1A4 CYP2D6	CYP2D6 CYP3A4
Metaboliti attivi	paliperidone			deidroaripiprazolo

Tabella 4. Effetti indesiderati dei nuovi antipsicotici LAI: profilo comparativo

Effetti indesiderati	
Effetti extrapiramidali	RLAI = PLAI > ALAI > OLAI
Aumento ponderale	OLAI > RLAI = PLAI > ALAI
Iperglicemia	OLAI > RLAI = PLAI > ALAI
Iperprolattinemia	RLAI = PLAI > OLAI > ALAI
Sedazione	OLAI > RLAI > PLAI = ALAI
Prolungamento del tratto QTc	OLAI = RLAI = PLAI = ALAI

RLAI = Risperidone LAI; PLAI = Paliperidone LAI; OLAI = Olanzapina LAI; ALAI = Aripiprazolo LAI