- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva in psichiatria: un progetto di clinical audit nella ASL di Caserta

Evaluation of therapeutical appropriateness in psychiatric treatment of schizophrenia, by integrating computer data records with clinical audit results

GIUSEPPINA FARINA[1], ENRICA MENDITTO[2], GABRIELLA COREA[1], SONIA MANNA[1], CLAUDIA PAGLIARO[1], CHIARA TRONCONE[1], CLAUDIO LINGUITI[1], VALENTINA ORLANDO[2], DARIA PUTIGNANO[2], DANIELE UGO TARI[3], GIANFRANCO BUFFARDI[4]
E-mail: gbuffardi@isue.it

[1]Servizio Controllo Interno di Gestione e Sistema Informativo, ASL Caserta
[2]Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF), Università di Napoli Federico II
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli Federico II
[4]ASL Caserta, UOSM Distretto 13, Caserta

RIASSUNTO. Scopo. Lo scopo è quello di pianificare/programmare attività correttive e/o preventive per l'ottimizzazione e il miglioramento continuo delle prestazioni sanitarie sulla scorta della valutazione dei profili prescrittivi dei farmaci antipsicotici per il trattamento della schizofrenia nella ASL Caserta e di evidenziare eventuali aree di inappropriatezza terapeutica. **Metodi.** Studio di coorte retrospettivo realizzato sulla base della metodologia del clinical audit. L'analisi dei dati è stata realizzata utilizzando la banca dati delle prescrizioni farmaceutiche territoriali e i piani terapeutici presenti nel portale SANIARP, piattaforma web disponibile per le strutture specialistiche e per le farmacie territoriali della ASL. Essa consente l'inserimento delle informazioni diagnostico-terapeutiche del paziente a ogni prescrizione. Sono state oggetto di rilevazione tutte le diagnosi e i trattamenti degli utilizzatori di antipsicotici atipici negli anni 2011-2013. **Risultati.** Sono stati identificati 2.768 pazienti in trattamento e con diagnosi codificata nel periodo in studio. La schizofrenia è la diagnosi più frequente (31,1%) e il principio attivo più utilizzato è l'olanzapina (29,1%). In assoluto i farmaci antipsicotici di seconda generazione (atipici) rappresentano il 78% delle prescrizioni. Circa il 70% degli schizofrenici è in trattamento sempre con lo stesso farmaco, il 23,6% è in politerapia e il 7,9% effettua uno switch. **Discussione e conclusioni.** I dati ottenuti dall'analisi hanno rappresentato la base per la stesura di un percorso diagnostico terapeutico condiviso volto a sensibilizzare la comunità scientifica circa l'appropriatezza diagnostica e di trattamento nell'ambito della schizofrenia. La terapia farmacologica della schizofrenia va orientata a un miglioramento della qualità di vita in senso globale al fine di condurre alla remissione o al recupero.

PAROLE CHIAVE: antipsicotici atipici, farmacoutilizzazione, schizofrenia, audit clinico.

SUMMARY. Aim. The aim is to evaluate prescriptive patterns of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia in the LHU Caserta in 2011-2013, and to indicate potentially inappropriate therapy; to plan or schedule corrective/preventive activities to support the continuous improvement of health services. **Methods.** Retrospective cohort study, based on integration of health records and clinical audit. The study was performed in the following steps: data retrieval and analysis; comparison of data with international literature; editing of the Diagnostic-Therapeutic Path. The analysis was performed by using the administrative database of drug prescriptions and treatment plans in the SANIARP portal, a web platform available to specialist facilities and private and public pharmacies of LHU Caserta. The subject of our analysis was to gain information about the diagnosis and treatment of users of atypical antipsychotics in the LHU of Caserta in the years 2011-2013. **Results.** We identified 2,768 patients with at least one prescription of atypical antipsychotics and diagnosis coded in the study period. Schizophrenia is the most frequent diagnosis (31.1%) and the most common drug in use is olanzapine (29.1%). About 70% of schizophrenics were on monotherapy with no change in drug, 23.6% were under polytherapy and 7.9% made a switch. **Discussion and conclusion.** Our findings were a starting point for editing Diagnostic and Therapeutic Paths aimed at raising the awareness of the scientific community about the appropriateness of diagnosis and treatment in schizophrenia. Pharmacological treatment of schizophrenia should be focused on improving the overall quality of life aimed at remission and possible recovery, although difficult.

KEY WORDS: atypical antipsychotics, drug-utilization, schizophrenia, prescriptive pattern, clinical audit.

INTRODUZIONE

Con il termine schizofrenia si designa un gruppo di manifestazioni psicopatologiche psicotiche, caratterizzate da disturbi del pensiero, del comportamento e dell'affettività. La grande varietà di quadri sindromici, di differenti esordi e di imprevedibili ricadute esistenziali ha reso da sempre complessa la diagnosi di schizofrenia[1-5]. L'ultima edizione del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

DSM (DSM-5)[6,7] non ha risolto molti dei dubbi diagnostici avanzati dalla comunità scientifica e ha sottolineato la necessità di confronti con gli ambiti familiari, sociali e culturali del paziente. Il grave impatto che i sintomi schizofrenici hanno sulla sfera esistenziale del singolo e delle famiglie è tale da richiedere complesse e differenziate strategie terapeutiche[8].

I farmaci antipsicotici, di prima e di seconda generazione, rappresentano la scelta terapeutica di elezione per il trattamento della schizofrenia. Essi sono utilizzati sia nelle fasi acute della malattia, sia nel prosieguo della cura anche in fase di mantenimento[9]. I percorsi terapeutici per il trattamento della schizofrenia sono altamente vari e non sono ancora disponibili linee-guida per il trattamento universalmente condivise[10].

Il presente lavoro nasce dall'esigenza della ASL di fornire agli specialisti psichiatri un percorso di orientamento prescrittivo per la schizofrenia, percorso che comprenda sia criteri di appropriatezza prescrittiva, sia criteri di validazione scientifica delle scelte. Questo bisogno necessita di fruibilità e condivisione da parte degli specialisti psichiatri prescrittori; per raggiungere questo scopo si è scelto di utilizzare una metodologia di audit (incontri tra pari per confrontare e condividere linee di indirizzo), ampiamente validata come strumento in grado di influenzare i comportamenti prescrittivi.

Il lavoro, ideato dal Controllo Interno di Gestione (CIG) della ASL Caserta, è stato realizzato da un team multidisciplinare composto dai farmacisti della ASL presso il CIG, dagli esperti in farmacoeconomia e farmacoutilizzazione dell'Università Federico II di Napoli e da alcuni psichiatri coinvolti dalla ASL Caserta.

Gli obiettivi specifici dello studio sono stati: pianificare/programmare attività correttive e/o preventive per l'ottimizzazione e il miglioramento continuo delle prestazioni sanitarie ed evidenziare eventuali aree di inappropriatezza terapeutica. Tali obiettivi hanno necessitato della preventiva valutazione dei profili prescrittivi dei farmaci antipsicotici per il trattamento della schizofrenia nella ASL Caserta, con particolare attenzione all'utilizzo degli antipsicotici di seconda generazione (second generation of antipsychotic - SGA) in quanto di esclusiva prescrizione degli specialisti psichiatri.

MATERIALI E METODI

Le fasi dello studio possono essere schematizzate come di seguito:

- individuazione ragionata dei dati d'interesse;
- acquisizione e analisi dei dati;
- auditing sui dati rilevati con tutti gli specialisti psichiatri della ASL;
- confronto con la letteratura internazionale ed editing del percorso diagnostico terapeutico condiviso (PDTA);
- pianificazione e organizzazione del cambiamento.

Individuazione ragionata dei dati di interesse

Il gruppo di lavoro ha individuato quale fonte primaria di dati il portale SANIARP (SANItà a centralità dell'Assistito e della Risposta Prescrittiva), utilizzato da tutti gli specialisti psichiatri dal 2011 come portale per la prescrizione degli SGA, in quanto solo attraverso l'utilizzo di questo strumento telematico è possibile la dispensazione per il tramite delle farmacie convenzionate in regime di distribuzione per conto (web DpC). Dal SANIARP è possibile ricavare le informazioni diagnostico-terapeutiche del paziente a ogni prescrizione.

La diagnosi prevista dal SANIARP fa riferimento alla classificazione ICD IX; per le diagnosi autorizzate alla prescrizione di farmaci antipsicotici tale classificazione è stata semplificata, con il sistema audit, nelle seguenti macro-categorie: DP1: ritardo mentale; DP2: disturbi della condotta; DP3: schizofrenia; DP4: disturbo bipolare; DP5: altre psicosi; DP6: mania; DP7: depressione maggiore; DP8: disturbo psicotico e comportamentale nelle demenze.

Acquisizione dei dati

Come fonte di dati sono stati utilizzati il database della farmaceutica territoriale, l'anagrafica pazienti e i piani terapeutici registrati all'interno del sistema SANIARP. Dalla farmaceutica territoriale sono state rilevate informazioni relative a: codice ATC (classificazione Anatomica Terapeutico Chimica), numero di pezzi e numero di DDD (Dose Definita Die) dispensate, data di prescrizione, data di dispensazione, prezzo al pubblico dei medicinali, canale di distribuzione (diretta o perconto). Dall'anagrafica sono state rilevate le informazioni demografiche, quali età e genere. Da SANIARP sono state rilevate le informazioni relative alla diagnosi e ai piani terapeutici. Le banche dati sono state messe tra loro in relazione tramite tecnica di record linkage, utilizzando come chiave primaria il codice anonimizzato del paziente. Sono state oggetto di rilevazione le informazioni relative agli utilizzatori di antipsicotici (ATC: N05A) nella ASL Caserta negli anni 2011-2013. L'affidabilità di questa strategia per produrre dati epidemiologici è stata già documentata[11].

Analisi dei dati

Le informazioni rilevate sono state analizzate in termini di consumo. Il consumo è stato espresso in termini di DDD/1000 ab. die[12].

I dati sull'utilizzo degli antipsicotici sono stati vagliati anche diacronicamente per cui è stato possibile individuare sia qualitativamente che quantitativamente i pattern prescrittivi.

I soggetti sono stati selezionati in base alla diagnosi registrata all'interno del piano terapeutico e in base alla data index compresa tra 1-1-2011 e 30-06-2013. I soggetti con diagnosi di schizofrenia, così selezionati, sono stati seguiti per un periodo pari a 12 mesi e sono stati classificati nei seguenti pattern prescrittivi, utilizzando il metodo dei gap[13]:

- *continuer* (soggetti con un gap <60 giorni tra due prescrizioni continuative);
- *intermittent* (soggetti con un gap >60 giorni ma che ricevono nuovamente una prescrizione dell'antipsicotico presente alla data index);
- *switchers* (discontinuazione dell'antipsicotico presente alla data index e prescrizione di un nuovo antipsicotico);
- *add-on* (aggiunta di un nuovo antipsicotico a quello presente alla data index);
- *as-needed* (aggiunta di un nuovo antipsicotico a quello presente alla data index per un periodo limitato).

Auditing sui dati rilevati e confronto con la letteratura internazionale: risultati

Abbiamo confrontato e condiviso in incontri di auditing la seguente analisi dei dati di consumo dei farmaci antipsicotici (Tabella 1): essa mostra un trend in aumento nel periodo 2011-2013

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

con un indice medio di crescita anno (CAGR) del 5,2%. Tale incremento è essenzialmente attribuibile alla categoria degli antipsicotici atipici (CAGR +6,0%). L'incremento nel consumo si osserva per tutti i principi attivi della categoria degli atipici a esclusione dello ziprasidone per il quale si registra un trend in diminuzione (CAGR -11,2%) (Tabella 1). L'olanzapina risulta il principio attivo più prescritto.

Dal linkage tra la banca dati della farmaceutica e la banca dati SANIARP sono stati identificati 4861 con almeno una prescrizione di antipsicotici atipici e con diagnosi codificata nel periodo in studio. La schizofrenia (DP3) è risultata la diagnosi più frequente dopo altre psicosi (DP5) (Figura 1). I pazienti con diagnosi di schizofrenia e in trattamento con almeno un antipsicotico atipico nel periodo 2011-2013 sono risultati 1018 (44,5% femmine). L'età media è pari a 47 anni. Il maggior numero di utilizzatori risulta in trattamento con olanzapina (29,1%), seguita da risperidone (17,7%), quetiapina (13,4%), aripiprazolo (Figura 2).

Circa il 70% degli schizofrenici risulta in trattamento sempre con lo stesso farmaco, il 48,5% mostra un utilizzo continuativo, mentre il 20,6% mostra un uttilizzo intermittente. Il 22,9% è in trattamento con più di una molecola e l'8,3% effettua almeno uno switch. In particolare, circa il 53,2% dei pazienti in politerapia risulta in terapia add-on, il 30% risulta aggiungere un farmaco al bisogno (Tabella 2). Il farmaco maggiormente utilizzato in associazione è l'aloperidolo. Le coppie di farmaci in associazione più frequenti sono olanzapina-aloperidolo, aloperidolo-clozapina e olanzapina-clotiapina. Gli switch più frequenti si osservano da olanzapina verso aripiprazolo, da olanzapina verso quetiapina e da risperidone verso quetiapina.

Confronto con la letteratura internazionale ed editing del PDTA

I risultati delle analisi della pratica prescrittiva sono poi stati confrontati con le evidenze presenti in letteratura per evidenziare comportamenti conformi o meno e/o eventuali aree di inappropriatezza. La sintesi delle evidenze emerse dalla pratica prescrittiva e delle evidenze presenti in letteratura sono state la base per la definizione e la scrittura di PDTA condiviso. I dati riportati di seguito rappresentano una sintesi delle indicazioni contenute nel PDTA[9,14-18].

Innanzitutto i principi attivi per la terapia della schizofrenia sono stati raggruppati come di seguito riportato:

- gruppo A: amisulpiride, aripiprazolo, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone[19-23];
- gruppo B: aloperidolo, asenapina (non autorizzata al trattamento della schizofrenia in Italia), ziprasidone, zuclopentixolo[24,25];
- gruppo C: clozapina[26,27];
- gruppo D: perfenazina, promazina[28,29];
- gruppo E: clorpromazina, clotiapina, prometazina[30,31];
- gruppo LAI (long acting injection): aloperidolo decanoato, flufenazina decanoato, olanzapina pamoato, paliperidone palmitato, risperidone a rilascio prolungato (RP), zuclopentixolo decanoato, aripiprazolo LAI[32-36].

I farmaci da preferire nell'esordio e nel mantenimento della schizofrenia sono rappresentati dal gruppo A[37].

Dal confronto in audit è risultato che l'eventuale inefficacia della terapia con i farmaci del gruppo A può dar luogo:

- a switch tra due o più farmaci del gruppo A;
- a switch con un farmaco del gruppo B;
- ad augmentation con farmaci del gruppo D o con altre classi di farmaci (per es., stabilizzanti);
- in caso di inefficacia delle terapie suddette, il farmaco indicato per la schizofrenia farmaco resistente è la clozapina, presente nel gruppo C;
- il gruppo E contiene farmaci di prima generazione, ormai scarsamente utilizzati per l'insorgenza di molti e diffusi effetti collaterali, in genere ancora utilizzati solo in fase acuta o subacuta degli episodi di agitazione psicomotoria in corso di schizofrenia. In orale, clorpromazina e clotiapina sono utilizzati in augmentation o da soli per ottenere una sedazione sintomatatologica;
- nelle fasi acute l'utilizzo di aripiprazolo o olanzapina iniettabili, o olanzapina orale nelle sintomatologie più contenute, ha ridotto il ricorso a farmaci del gruppo E;
- infine, nel gruppo LAI vengono riportati i farmaci che hanno formulazioni long acting.

Pianificazione e organizzazione del trattamento

La terapia LAI è indicata in caso di scarsa adesione; sempre più, oggi, trova indicazione anche nella scelta dell'utente, in considerazione della praticità, della migliore risposta per assenza di picchi di assunzione e, secondariamente, perché è considerata una terapia meno stigmatizzante: l'utente che non è costretto ad assumere quotidianamente una terapia orale si sente "meno malato". Le attuali linee-guida internazionali raccomandano gli antipsicotici LAI per il trattamento di mantenimento, insieme ad altre opzioni d'intervento, e/o qualora si debba migliorare l'aderenza al trattamento[14,16] (Figura 3).

È stata inoltre realizzata una sinteti schematica del profilo dei singoli principi attivi indicati nella terapia della schizofrenia (Tabella 4) e un inquadramento delle principali indicazioni d'uso secondo l'uso autorizzato, l'uso prevalente nella pratica e i principali effetti indesiderati (Tabella 5).

Tabella 1. Consumi di antipsicotici in termini di DDD/1000 ab. die (2011-2013)

Categorie	2011	2012	2013	CAGR%*
Antipsicotici	5,43	6,22	6,32	5,2
Tipici	1,29	1,36	1,39	2,5
Atipici	4,14	4,86	4,93	6,0
Ziprasidone	0,10	0,09	0,07	-11,2
Clozapina	0,22	0,26	0,26	5,7
Olanzapina	1,67	1,84	1,81	2,7
Quetiapina	0,94	1,19	1,23	9,4
Asenapina	-	0,05	0,11	>100
Risperidone	0,63	0,67	0,62	-0,5
Aripiprazolo	0,44	0,55	0,57	9,0
Paliperidone	0,14	0,22	0,25	21,3

* Indice medio di variazione annua

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sulla base delle nostre conoscenze, questo lavoro rappresenta una delle prime esperienze di definizione di un protocollo di indirizzo condiviso tra specialisti e decisori sul trattamento farmacologico della schizofrenia in Italia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

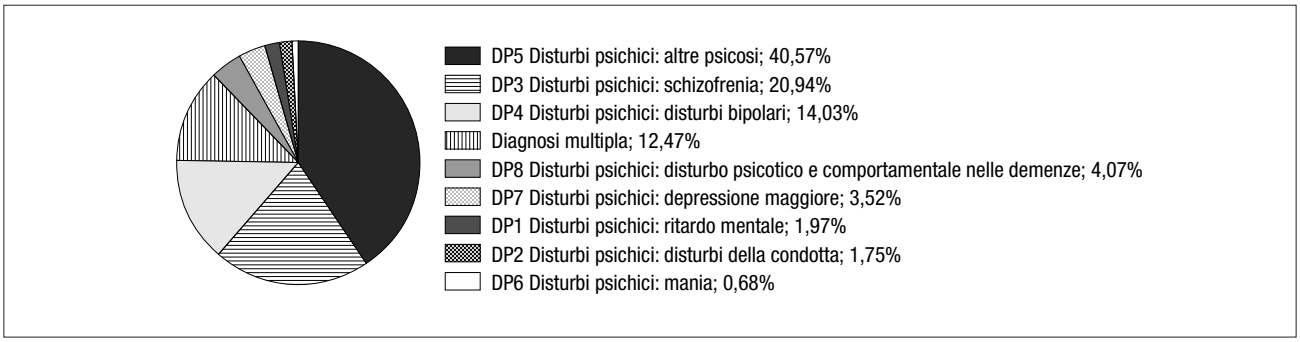

Figura 1. Frequenza per diagnosi nei soggetti utilizzatori di antipsicotici atipici.

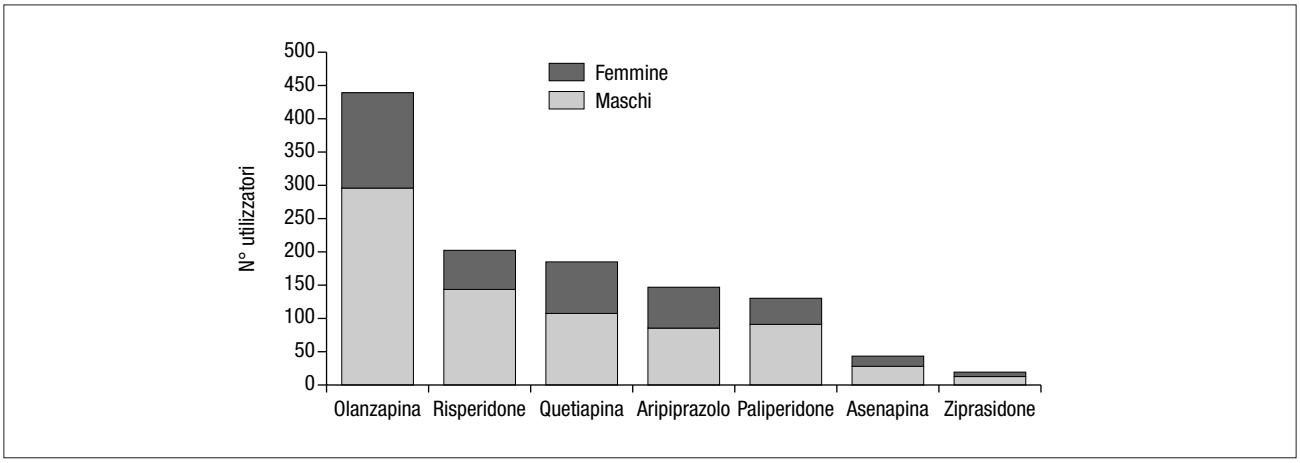

Figura 2. Utilizzatori con diagnosi di schizofrenia per singolo principio attivo (le classi non sono mutuamente esclusive).

Tabella 2. Descrizione dei pattern prescrittivi nei pazienti schizofrenici

Pattern prescrittivo	Numero soggetti (1018)	% sul totale dei soggetti
Spot therapy	82	8,1%
Continuer	494	48,5%
Intermittent	210	20,6%
Switch	84	8,3%
Politerapia	233	22,9%
Pattern prescrittivo politerapia		% sul totale in politerapia
	Add On	53,2
	As needed	30,0
	Poly Starter	16,7

Usufruire di informazioni basate su real-data circa i pattern di utilizzo dei farmaci rappresenta un'opportunità per la definizione di linee di indirizzo aggiornate e specifiche, basate sull'evidenza. L'integrazione delle informazioni provenienti da diversi database sanitari può rappresentare un ottimo strumento per ottenere una fotografia rappresentativa degli aspetti clinico-terapeutici di intere popolazioni in lunghi periodi di osservazione[40,41].

Sfruttando i dati desunti dalle prescrizioni farmaceutiche e dal portale SANIARP si è potuta ottenere una visione chiara e completa della gestione della schizofrenia in una ampia area territoriale. In accordo con il trend europeo[42], anche nel territorio della ASL Caserta si è rilevata la tendenza all'incremento delle prescrizioni di SGA.

I dati riportati nel rapporto nazionale di spesa e consumo dei farmaci in Italia nel 2013 evidenziano, rispetto al 2012, un aumento dei consumi (8%) e della spesa (22%) per l'acquisto di farmaci antipsicotici da parte delle strutture pubbliche[43].

A livello internazionale la preferenza per un particolare antipsicotico atipico mostra un'ampia variabilità: alcuni stu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

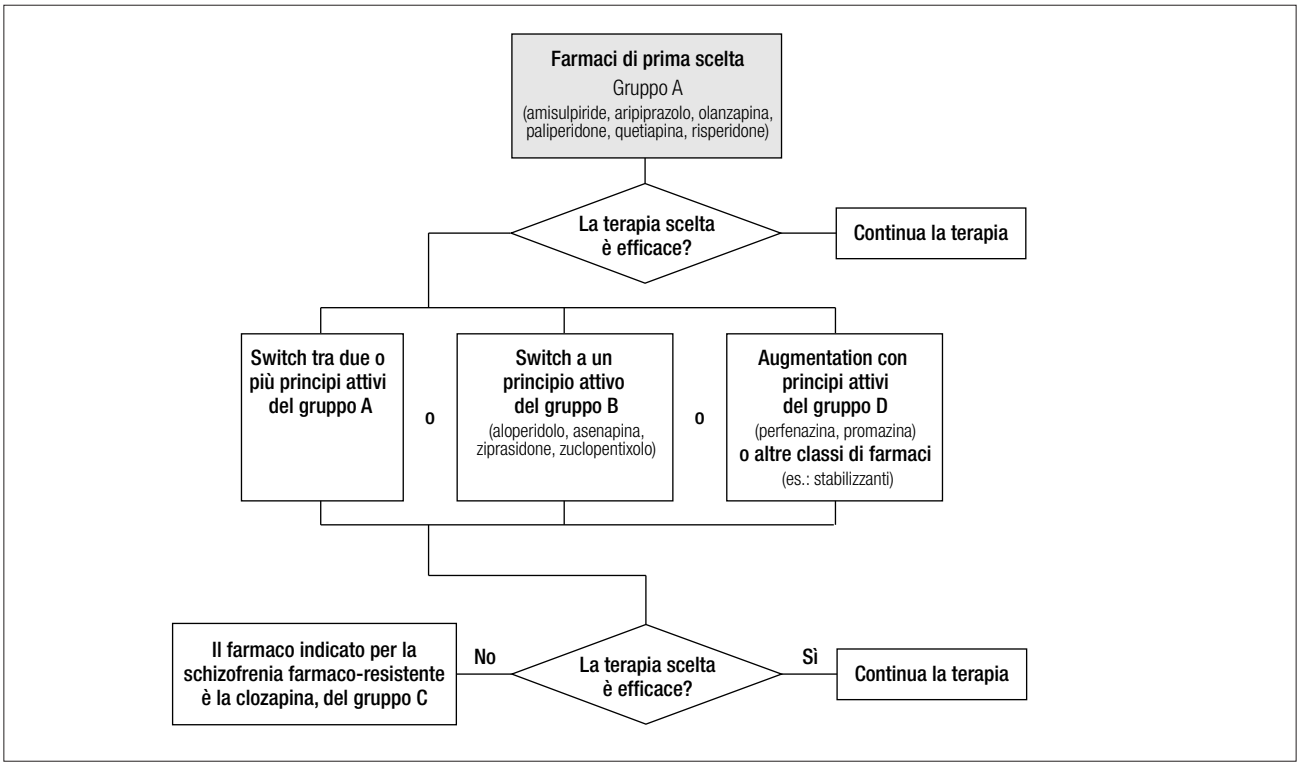

Figura 3. Schemi terapeutici.

di mostrano che l'SGA prescritto più frequentemente è il risperidone (40,2%)[44], mentre in altri è l'olanzapina[45]. Dalla nostra analisi si evidenzia che l'SGA più utilizzato è l'olanzapina (29,1%) seguita dal risperidone (17,7%). Tali dati sono in linea con quanto emerso in un recente studio pubblicato in un differente setting italiano[46].

Il problema dei drop-out, ovvero delle prescrizioni abbandonate senza dovuta informazione al medico curante, ha ancora una certa rilevanza nella ASL Caserta, ma l'implementazione dell'utilizzo delle piattaforme informatiche, con il meccanismo degli alert prescrittivi (segnalazione di prescrizione non rinnovate e, quindi, possibile abbandono della terapia), potrebbero aiutare il clinico a individuare l'utente non compliante o manipolativo.

Relativamente alle terapie di associazione, emerge dai nostri dati che circa il 70% dei pazienti schizofrenici riceve un antipsicotico in monoterapia, mentre il 23% risulta in politerapia. Le evidenze disponibili a livello europeo riportano una percentuale pari al 47% dei casi per la monoterapia e 30-40% dei casi per la politerapia. I nostri risultati pertanto mostrano una maggiore attinenza con quanto consigliato dalle più diffuse linee-guida internazionali.

Analizzando nel dettaglio le informazioni relative ai pazienti in politerapia è chiaro che diverse sono le combinazioni di antipsicotici impiegate e alcune di esse non risultano in linea con quanto raccomandato a livello internazionale. Infatti, nonostante sia fortemente sconsigliato l'utilizzo di aloperidolo in combinazione con qualsiasi altro antipsicotico, esso risulta in molte delle più comuni combinazioni di antipsicotici prescritte nel nostro setting. Ciò potrebbe essere dovuto in parte alla mancanza di linee-guida nazionali di riferimento e in parte all'aggiustamento della terapia effettuato dal medico sulla base di specifiche caratteristiche del paziente.

Il nostro studio presenta alcuni limiti dovuti al fatto di aver utilizzato come fonte-dati archivi sanitari amministrativi che hanno un bias intrinseco legato al fatto che la robustezza dei dati dipende dalla precisione con cui l'informazione viene registrata. Altro limite inerente l'uso di database amministrativi è rappresentato dall'esclusione di quei pazienti che acquistano il farmaco privatamente, ovvero non su ricetta rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale. D'altra parte però l'utilizzo di sistemi informativi è in grado di rendere tracciabile l'intero processo prescrittivo ed erogativo creando un'ampia banca dati di popolazione facilmente consultabile anche in ambito specialistico.

Alla luce delle evidenze scientifiche emerse dalla revisione della letteratura e dai dati di audit relativi alla ASL Caserta, forte è stata la necessità di redigere tramite un team multidisciplinare un PDTA con l'obiettivo di fornire un orientamento alla prescrizione per la schizofrenia che comprenda sia criteri di appropriatezza prescrittiva, sia criteri di validazione scientifica delle scelte.

All'interno del PDTA è stata sottolineata, inoltre, la necessità che gli psichiatri tengano sempre ben presente la capacità di ricezione dell'informazione da parte dell'utente, utilizzando diverse e differenziate modalità informative.

Aspetto cruciale è risultato l'impegno psicoeducativo dello psichiatra, rivolto non solo all'utente, ma allargato al-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

Tabella 4. Profilo dei singoli principi attivi indicati nella terapia della schizofrenia

Categoria terapeutica	ATC	Principio attivo	Gruppo	Forma farmaceutica	Range posologico nell'esordio	Range posologico nel mantenimento	Range posologico nelle ricadute	Indicazioni autorizzate
Antipsicotici Tipici	N05AD01	Aloperidolo	B	Fiale Gocce Compresse	6-10 mg	3-12 mg	6-20 mg	Schizofrenia
	N05AB02	Flufenazina	LAI	Fiale (depot) Compresse	6-10 mg			Schizofrenia
	N05AB03	Perfenazina	D	Compresse Fiale	30-50 mg	20-60 mg	12-64 mg	Schizofrenia
	N05AF05	Zuclopentixolo	B	Compresse rivestite Gocce Fiale		10-75 mg		Schizofrenia acuta e cronica
Antipsicotici Atipici	N05AX12	Aripiprazolo	A	Compresse orodispersibili Soluzione orale	15-30 mg	15-30 mg	10-30 mg	Schizofrenia
	N05AH02	Clozapina	C	Compresse orodispersibili				In pazienti schizofrenici resistenti al trattamento e in pazienti schizofrenici che presentano reazioni avverse di tipo neurologico gravi e non trattabili agli altri farmaci antipsicotici, compresi gli antipsicotici atipici
	N05AH03	Olanzapina	A	Compresse orodispersibili			10-30 mg	Schizofrenia
	N05AX13	Paliperidone	A	Compresse	6-12 mg		3-15 mg	Schizofrenia
	N05AH04	Quetiapina	A	Compresse	300-600 mg	300-800 mg	300-750 mg	Psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia
	N05AH04	Quetiapina RP	A		400-800 mg	400-800 mg	600-800 mg	
	N05AX08	Risperidone	A	Compresse, orodispersibili	2-4 mg	2-8 mg	2-4 mg	Psicosi schizofreniche acute e croniche
	N05AE04	Ziprasidone	B	Capsule rigide	80-100 mg	80-120 mg	80-160 mg	

le persone a esso più vicine. Nella stesura del PDTA è stato anche ribadito che, se l'utilizzo dei farmaci LAI è stato sinora riservato a quegli utenti che dimostrano scarsa o nulla aderenza alle terapie, il futuro di questa formulazione farmacologica, prettamente quella dei farmaci atipici, potrà riconoscere quale motivo di scelta quella avanzata dall'utente stesso, in un'ottica di riduzione anche del c.d. "autostigma".

Nei prossimi mesi le indagini saranno ripetute in fasi di follow-up semestrale e verranno effettuati eventuali accomodamenti del PDTA.

La capacità di valutare gli esiti a lungo termine degli interventi utilizzando i dati provenienti dalle banche-dati sanitarie costituisce un'importante risorsa per la definizione del fabbisogno di salute nonché per la valutazione e il monitoraggio delle diverse strategie di management clinico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

Tabella 5. Indicazioni d'uso dei farmaci antipsicotici

Gruppo	Principio attivo	Uso autorizzato	Uso prevalente	Indesiderata
Gruppo A	Amilsupiride	Sintomi psicotici acuti e cronici, particolarmente sintomi positivi. A basso dosaggio (<100 mg/die) antidistimico.	Preferenzialmente indicata nella schizofrenia con scarsi sintomi produttivi e inibite, o nelle sintomatologie disforiche.	Iperprolattinemia, con conseguente rischio di mastopatia fibrocistica nella donna e ginecomastia nel maschio, caduta della libido, medio incremento ponderale. Prolungamento QTc dose dipendente[17].
	Aripiprazolo	Trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età. Trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I e prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali, che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo. Trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I negli adolescenti a partire da 13 anni di età.	Schizofrenia indifferenziata, modica azione delirio-litica, tranquillizzante e non sedativo; da preferire nel paziente con sindrome dismetabolica e in caso di familiarità dislipidemica. Negli USA utilizzo nelle schizofrenie adolescenziali e nell'autismo[17]. Utilizzato anche negli episodi depressivi dei disturbi bipolari e per augmentation delle azioni degli SSRI e SNRI. La formulazione i.m. utilizzata nella mania acuta e nell'agitazione psicomotoria.	Rischio di acatisia. Nausea e vomito. Basso dosaggio può causare agitazione e ansia.
	Olanzapina	Trattamento della schizofrenia. Trattamento dell'episodio di mania da moderato a grave.	Schizofrenia, disturbo bipolare, psicosi tardive. Stahl[17] la indica anche negli episodi depressivi resistenti del disturbo bipolare. Schizofrenia refrattaria. Coadiuvante nella depressione maggiore. Nella formulazione i.m. a breve durata d'azione nelle acuzie come farmaco sedativo. Formulazione LAI: trattamento di mantenimento dei pazienti adulti con schizofrenia sufficientemente stabilizzati durante un trattamento acuto con olanzapina orale.	Necessario screening metabolico per prevenire diabete e dislipidemie. Elevato rischio di incremento ponderale. Il balance rischio/benefici è molto individuale[17]. Sconsigliato in adulti con storia di malattia diabetica familiare. Formulazione LAI: rischio PIS valutabile in 1 episodio ogni 400 iniezioni.
	Paliperidone	Trattamento della schizofrenia negli adulti. Trattamento dei sintomi psicotici o maniacali del disturbo schizoaffettivo negli adulti. L'uso del paliperidone negli adolescenti, approvato dall'EMA, non è approvato dall'AIFA.	Schizofrenia e altre psicosi. Formulazione LAI: terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare paliperidone palmitato senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessaria una terapia iniettabile a rilascio prolungato[38].	Rispetto al risperidone l'esperienza clinica segnala reazioni avverse più contenute, con minori EPS, sedazione e iperprolattinemia, ma negli studi controllati non si evidenziano chiare differenze tra il profilo di tollerabilità dei due farmaci[17]. Lo scarso metabolismo epatico individua il paliperidone come farmaco utile nelle comorbilità e nelle doppie diagnosi.
	Quetiapina	Psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati al disturbo bipolare. Formulazione RP: prevenzione delle recidive in corso di disturbo bipolare (episodi misti o depressivi).	Schizofrenia, prevenzione di recidiva in pazienti schizofrenici stabili. Trattamento del disturbo bipolare. Trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nei pazienti con disturbo depressivo maggiore che hanno avuto una risposta subottimale alla monoterapia con farmaci antidepressivi[17]. Trattamento dei disturbi comportamentali in demenza (off-label, a cura degli specialisti geriatri).	Sindrome metabolica, incremento ponderale, disritmie cardiache. Necessaria prevalutazione clinica di sicurezza con ECG (QTc) e successivi controlli con frequenze in rapporto a valore basale, età, cure concomitanti.

(Segue)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

(Segue) Tabella 5.

Gruppo	Principio attivo	Uso autorizzato	Uso prevalente	Indesiderata
Gruppo A	Risperidone	Trattamento della schizofrenia. Mania in disturbo bipolare. Trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer. Trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) della aggressività persistente nel disturbo della condotta dai 5 anni di età con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale.	Terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti scarsamente aderenti. Supplementazione orale necessaria per le prime 3 settimane di trattamento LAI.	EPS dose-dipendenti, moderati dismetabolismi e aumento ponderale, particolarmente evidente nei bambini[19]. Iperprolattinemia, da valutare nel tempo sia in funzione del valore assoluto della prolattinemia, sia dei sintomi conclamati da iperprolattinemia; più evidente con la formulazione LAI.
Gruppo B	Aloperidolo	Agitazione psicomotoria in stati maniacali, demenza, oligofrenia, psicopatia, schizofrenia acuta e cronica, alcolismo, disordini di personalità di tipo compulsivo, paranoide, istrionico. Schizofrenia acuta e cronica, paranoia, confusione mentale acuta, alcolismo (sindrome di Korsakoff), ipocondriasi, disordini di personalità di tipo paranoide, schizoide, schizotipico, antisociale, alcuni casi di tipo borderline; movimenti coreiformi; agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani; tic e balbuzie; vomito; singhiozzo; sindromi da astinenza da alcol.	Delirio-litico, allucino-litico; schizofrenia con sintomi positivi, mania[39].	Necessita di screening cardiologico per la sua cardiotossicità. ECG indispensabile in preterapia, con valutazione dell'intervallo del QTc (controindicato per intervalli >450 ms nei maschi e >470 ms nelle donne); da ripetere periodicamente sulla base delle condizioni cliniche del paziente. Controllo periodico degli elettroliti, controllo ecocardiografico annuale.
	Asenapina	Trattamento di episodi maniacali e misti da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti. Riduzione dell'angoscia psicotica.	Trattamento della schizofrenia resistente e con sintomi misti (in Italia fuori indicazione). Riduzione dell'angoscia psicotica. Stahl[17] lo descrive come antipsicotico che ha anche alto profilo antidepressivo, pur se la letteratura lo individua come antipsicotico antimaniacale; sono in corso studi per individuarlo per il trattamento dei sintomi negativi della schizofrenia. Ridotti effetti collaterali, non influisce sulla cognitività[38].	Modica sedazione, specialmente alla prima somministrazione[17].
	Ziprasidone	Trattamento della schizofrenia negli adulti. Trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni.	Come seconda scelta in schizofrenia refrattaria ad altre terapie. Utilizzato nei casi in cui si voglia evitare il rischio di incremento ponderale. In altre nazioni esiste formulazione parenterale usata in urgenze.	Cardiotossicità, sedazione. Scarso o nullo incremento ponderale, il contenuto prolungamento del QTc non è dipendente dalla dose[17].
	Zuclopentixolo	Schizofrenia acuta e cronica e altre sindromi dissociative caratterizzate da sintomi quali allucinazioni, agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività e disturbi della sfera affettiva. Fase maniacale della psicosi maniaco-depressiva. Nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione.	Schizofrenia acuta e cronica con ampia componente sintomatologica positiva. Utilizzato frequentemente in formulazione long acting nelle schizofrenie con scarsa aderenza alle terapia.	Effetti extrapiramidali, cardiotossicità, neurotossicità, riduzione performance cognitive. Necessario screening per uso prolungato, sconsigliato per terapie in cronico (se si eccettua uso LAI).

(Segue)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

(Segue) Tabella 5.

Gruppo	Principio attivo	Uso autorizzato	Uso prevalente	Indesiderata
Gruppo C	Clozapina	Schizofrenia resistente. Piano terapeutico mensile (ogni 28 gg consigliato)	Indicata per schizofrenici resistenti al trattamento e schizofrenici che presentano reazioni avverse di tipo neurologico gravi e non trattabili con gli altri farmaci antipsicotici, compresi gli atipici. La resistenza al trattamento viene definita come mancanza di miglioramento clinico soddisfacente nonostante l'uso di dosi appropriate di almeno due differenti farmaci antipsicotici, incluso un atipico, prescritti per un periodo di tempo adeguato. Disturbi psicotici in malattia di Parkinson, dopo fallimento di una gestione terapeutica classica. È l'unico antipsicotico che riduce il rischio di suicidio nei pazienti affetti da schizofrenia[17].	Agranulocitosi, incremento ponderale, sedazione, riduzione delle capacità cognitive, cardiotossicità. Per valutare il rischio di agranulocitosi sono necessari controlli settimanali dell'ematocrito per i primi 4 mesi di terapia, dopo di che i controlli ematici dovranno ripetersi con cadenza mensile.
Gruppo D	Perfenazina	Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania; psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.); sindromi mentali organiche accompagnate da delirio; disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici; depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi; vomito e singhiozzo incoercibile; dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.	Schizofrenia, mania, psicosi tossiche. Azione sedativa e tranquillizzante con scarsi effetti indesiderati. Utile nell'augmentation in corso di terapia antipsicotica atipica[39].	Modici effetti extrapiramidali, sedazione.
	Promazina	Trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo. Schizofrenia e altri disturbi psicotici.	Trattamento dell'agitazione psicomotoria e del comportamento aggressivo. Utilizzato come sedativo in tutte le condizioni di agitazione. Utilizzato in medicina generale (per es., in cardiologia) per le agitazioni psicomotorie post-stroke. Utilizzato in augmentation nelle agitazioni schizofreniche in corso di terapia con altro antipsicotico.	Effetti extrapiramidali (più contenuti rispetto all'aloperidolo).
Gruppo E	Clorpromazina	Trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania. Psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.). Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio. Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici. Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi. Vomito e singhiozzo incoercibile. Trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti. Medicazione preanestetica.	Fasi acute d'esordio della schizofrenia, bouffée deliranti, maniacalità con irrequietezza psicomotoria. In via sintomatica utilizzato per la sedazione o l'insonnia ostinata[39].	Ipotensione ortostatica, incremento QTc, cardiotossicità e neurotossicità aspecifica, più rari extrapiramidalismi. Necessario screening per uso prolungato, indi sconsigliato per terapie in cronico.
	Clotiapina	Psicosi acute: schizofrenia acuta, episodi deliranti, accessi maniacali, stati confusionali, stati di eccitamento psicomotorio; Fasi acute di riesacerbazione in corso di psicosi croniche.	Stati di confusione e agitazione in corso di schizofrenia. Utilizzato in tutte le condizioni in cui sia necessaria una sedazione.	Effetti extrapiramidali gravi, cardiotossicità e neurotossicità, iperprolattinemia. Necessario screening per uso prolungato, indi sconsigliato per terapie in cronico.

(Segue)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

(Segue) Tabella 5.

Gruppo	Principio attivo	Uso autorizzato	Uso prevalente	Indesiderata
Gruppo E	Clotiapina	Psicosi croniche: psicosi paranoidea; Sindromi psicoreazionali o nevrotiche, stati d'ansia.		
	Prometazina	Trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo. Schizofrenia e altri disturbi psicotici.	Trattamento sintomatico dell'agitazione psicomotoria e del comportamento aggressivo in fase acuta in corso di schizofrenia o altra psicosi. Utilizzato anche come antistaminico.	Sedazione, sonnolenza, astenia, incoordinazione motoria; effetti extrapiramidali. Necessario screening per uso prolungato, indi sconsigliato per terapie in cronico.

Essi rappresentano un'opportunità di sviluppo per la sanità pubblica dal momento che, se utilizzati con metodo, sono utilizzabili nelle strutture periferiche del Servizio Sanitario Nazionale per l'analisi dei fenomeni locali a fini di programmazione, valutazione e riconoscimento dei bisogni di salute.

In conclusione, è bene sottolinerae che la terapia farmacologica della schizofrenia non può essere assunta come cura assoluta in solio. Il farmaco si inscrive in un progetto di cura ampio e composito, necessariamente interessato agli ambiti psicologici, sociali ed esistenziali del singolo e del contesto, come già da tempo rappresentato in letteratura[15]; la terapia farmacologica va orientata a un miglioramento della qualità di vita in senso globale, di cui la scomparsa del sintomo è solo uno dei possibili risultati, mai l'unico e mai assolutamente indispensabile, al fine di apprezzare un miglioramento clinico che conduca a una remissione e a un possibile, ma più raro, stabile e duraturo recupero (*recovery*)[47-49].

BIBLIOGRAFIA

1. Garrabè J. Schizofrenia incipiens. Noos 2005;1: 23-32.
2. Borgna E. Nei luoghi perduti della follia. Milano: Feltrinelli, 2008.
3. Carpenter WT, Davis JM. Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. Mol Psychiatry 2012; 17: 1168-73.
4. Woods AM. Memoir and the diagnosis of schizophrenia: reflections on The Centre Cannot Hold, Me, Myself, and Them, and the "crumbling twin pillars" of Kraepelinian psychiatry. Ment Health Rev 2011; 16: 102-6.
5. Moncrieff J, Middleton H. Schizophrenia: a critical psychiatry perspective. Curr Opin Psychiatry 2015; 28: 264-8.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Publishing, 2013.
7. Biondi M, Bersani FS, Valentini M. IL DSM-5: l'edizione italiana. Riv Psichiatr 2014; 49: 57-60.
8. Shriqui CI, Nasrallah HA (a cura di). Attualità nel trattamento della schizofrenia. Napoli: Mediserve, 1997.
9. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951-62.
10. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Schizophrenia guidelines across the world: a selective review and comparison. Int Rev Psychiatry 2011; 23: 379-87.
11. De Berardis G, D'Ettorre A, Graziano G, et al. DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22: 605-12.
12. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, et al. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. Value Health 2007; 10: 3-12.
14. US Department of Health & Human Services: National Guideline Clearinghouse; Psychosis and schizophrenia in adult. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47863
15. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 2005; 50: 7S.
16. Prescribing Guidelines for Atypical Antipsychotics http://www.magellanprovider.com/media/11780/guidelines_atypicalantipsychotics.pdf
17. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
18. Banes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2011; 25: 567-620.
19. Gardner D, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychitic drugs: a critical overview. CMAJ 2005; 172: 1703-11.
20. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Psichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 498-511.
21. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study. Eur Psychiatry 2000; 15: 321-9.
22. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP, et al. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomised, double-bind, placebo-controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13: 115-25.
23. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. CNS Drugs 2012; 26: 733-59.
24. Donnelly L, Waraich PS, Adams CE, et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; (3): CD001951.
25. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. NEJM 2009; 360: 225-35.
26. Bazire S, Burton V. Generic clozapine in schizophrenia: what is all the fuss about? Pharmaceutical J 2004; 173: 720-1.
27. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163: 600-10.
28. Fagiolini A, Cuomo A. Perfenazina, amitriptilina e perfenazina-amitriptilina: ruolo nella pratica clinica. Journal of Psychopathology 2014; 20: 69-79.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.226 Wed, 02 Jul 2025, 02:00:33

29. Cubała WJ, Jakuszkowiak-Wojte K, Burkiewicz A, Wrońska A. Promazine in the treatment of delusional parasitosis. Psychiatr Danub 2011; 23: 198-9.
30. Mirandola M, Andretta M, Corbari L, et al. Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999-2002. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15: 412-20.
31. Baldaçara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. Rev Bras Psiquiatr 2011; 33: 30-9.
32. Covell NH, McEvoy JP, Schooler NR, et al. Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomised controlled trial. J Clin Psychiatry 2012; 73: 669-75.
33. 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 randomized long-term trials. Schizophr Res 2011; 127: 83-92.
34. Rossi A, Monteleone P, Carpiniello B. Paliperidone ER: profilo di efficacia clinica, tollerabilità e impatto sul funzionamento. Giornale Italiano di Psicopatologia 2011; 17: 136-54.
35. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry 2014; 205: 135-44.
36. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. J Med Econ 2013; 16: 917-25.
37. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. W J Biol Psychiatry 2013; 14: 2-44.
38. De Hert M, Yu W, Detraux J, et al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. CNS Drugs 2012; 26: 733-59.
39. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry 2013; 18: 53-66.
40. Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for outcomes research: rationale, challenges, and strategies. Clin Ther 1997; 19: 346-66.
41. Riley GF. Administrative and claims records as sources of health care cost data. Med Care 2009; 47 (7 suppl 1): S51-S55.
42. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. Acta Psychiatr Scand 2011; 123: 411-22.
43. Rapporto Osmed 2013 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf
44. Broekema WJ, de Groot IW, van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European study. Pharm World Sci 2007; 29: 126-30.
45. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. BMC Psychiatry 2005; 27: 26.
46. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Mencacci C, et al. Pharmaco-utilisation and related costs of drugs used to treat schizophrenia and bipolar disorder in Italy: the IBIS study. BMC Psychiatry 2014, 14: 282.
47. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, Wiersma D. Clinical recovery in first-episode psychosis. Schizophr Bull 2009; 35: 362-9.
48. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2013; 70: 913-20.
49. Haro JM, Novick D, Bertsch J, Karagianis J, Dossenbach M, Jones PB. Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. Br J Psychiatry 2011; 199: 194-201.