



EVIDENCE-BASED PSYCHIATRIC CARE

OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF PSYCHIATRY

Supplemento Speciale

Editors-in-Chief

Emilio Sacchetti, Claudio Mencacci

Paliperidone il punto di vista dell'esperto

Paolo Girardi

Published by



Editors-in-Chief

Past President of S.I.P.: Emilio Sacchetti
President of S.I.P.: Claudio Mencacci

Deputy Editors

Antonio Vita
Giancarlo Cerveri
Massimo Clerici

International Scientific Board

Arango Celso, Madrid
Fleischhacker Wolfgang, Innsbruck
Fountoulakis Konstantinos N, Thessaloniki,
Grunze Heinz, Newcastle upon Tyne
Leucht Stefan, Munchen
Rihmer Zoltan, Budapest
Jakovljevic Miro, Zagabria
Gorwood Philip, Paris
Demyttenaere Koen, Leuven
Höschl Cyril, Praga
Tiihonen Jari, Stockholm

Delegates of the SIP

Eugenio Aguglia
Luigi Ferrannini
Enrico Zanalda

Editorial Office*Editors-in-Chief*

Emilio Sacchetti - emilio.sacchetti@unibs.it
Claudio Mencacci - claudio.mencacci@gmail.com


Editorial coordinator and secretary

Lucia Castelli - lcastelli@pacinieditore.it
Tel. +39 050 3130224 - Fax +39 050 3130300

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Collaborazione Editoriale

Francesco Pietrini

La realizzazione di questo articolo è stato possibile grazie a un contributo incondizionato di: 

Le varie attività per la realizzazione dell'articolo sono state effettuate in piena autonomia dall'Editore senza alcuna interferenza da parte di Janssen che ha sostenuto l'iniziativa.

Managing Editor

Patrizia Alma Pacini

Publisher

Pacini Editore Srl
via Gherardesca1 - 56121 Pisa, Italy
Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 313000
www.pacinimedicina.it

INTRODUZIONE

Emilio Sacchetti
Claudio Mencacci

Editors,
Evidence-Based Psychiatric Care

I nuovi orientamenti culturali e tecnico-scientifici in tema di trattamento dei disturbi schizofrenici hanno segnato negli ultimi anni un mutamento radicale, non solo nell'approccio alla comprensione e alla messa in atto di interventi efficaci e appropriati, ma anche nel superamento della frattura tra la dimensione della ricerca e quella della pratica clinica.

Si tratta di un aspetto estremamente significativo, in quanto si riduce la distanza tra la metodologia della ricerca e quella del lavoro in *real world*. Il ricercatore si fa anche clinico, assumendone l'intrinseca complessità, e il clinico contribuisce allo sviluppo e alla sistematizzazione di nuove conoscenze, utili su diversificate coorti di pazienti e in differenti contesti di cura. In definitiva, evidenze ed esperienze trovano un nuovo e fecondo punto di convergenza, in favore della individuazione di interventi e di trattamenti efficaci, appropriati e sostenibili. In questo senso, la psichiatria è diventata scienza moderna e assume in sé le contraddizioni e le sfide della modernità aumentandone la capacità di perseguire progetti terapeutici-riabilitativi orientati alla guarigione.

Questo mutamento/allargamento dei confini consente una riflessione sulle tecniche e sui setting di intervento:

- sulle tecniche, nello sforzo di coniugare intervento psicofarmacologico, psicoterapeutico e psicosociale in un vero approccio integrato, attento alle reali evidenze scientifiche, ma anche alla produzione di nuove evidenze cliniche (attraverso strumenti di monitoraggio delle pratiche, dalla cartella clinica ai case report e ai sistemi di audit clinico);
- sui setting di intervento, intesi non solo come luoghi, ma anche come reti, percorsi di presa in carico e trattamento, flessibili in relazione alle fasi della malattia, agli obiettivi del trattamento, ai contesti e alle persone.

In questo senso una "nuova" clinica non può prescindere da una verifica di appropriatezza. Il concetto di appropriatezza in sanità si sviluppa infatti nel solco della teoria epistemologica della complessità e dei suoi effetti nel campo della sanità pubblica. In questa dimensione, l'appropriatezza si delinea come una caratteristica imprescindibile degli interventi sanitari, integrando efficacia ed efficienza, definendosi come "componente della qualità assistenziale che fa riferimento a validità tecnico-scientifica, accettabilità e pertinenza (rispetto a persona, circostanza e luogo, stato corrente delle conoscenze) delle prestazioni sanitarie". In particolare, l'appropriatezza clinica riguarda l'indicazione o l'effettuazione di un intervento sanitario in condizioni tali che le probabilità di trarne beneficio superino i potenziali rischi: se è evidente che un intervento non efficace non può essere appropriato, l'appropriatezza clinica misura l'efficacia individuale, relativa ai bisogni e alla complessità clinica del singolo paziente, ma anche l'efficacia attesa su coorti di popolazione, sulla base delle problematiche cliniche, dei fattori di contesto e delle capacità di risposta dei sistemi assistenziali.

Questo approccio clinico esce dai limiti dell'attesa e diventa clinica attiva e dell'azione, capace di coniugare approccio "individual" e approccio

di “public health”, cioè di salute pubblica e di popolazione. Capace cioè di definire priorità, nel singolo trattamento, ma anche nella politica dei servizi: trattamenti precoci, intervento nell’adolescenza e preadolescenza.

Su questa via troviamo il senso dei nuovi approcci nell’attenzione all’adesione e partecipazione attiva e consapevole del paziente al trattamento, della resistenza al trattamento (non riconducibile in modo semplificato alla mancata risposta al farmaco, ma più spesso intreccio di fattori genetici – sui quali ci possiamo attendere significativi risultati dalla ricerca nel campo della farmacogenomica, nella direzione della personalizzazione del trattamento –, personalistici e di contesto), del “recovery” inteso come ritrovamento di se stessi e di senso, anche nell’esperienza di sofferenza e di malattia.

Si tratta cioè di assumere una capacità della clinica di attivare processi di ri-significazione e di senso, che hanno un portentoso effetto di rottura della cultura pessimistica e stigmatizzante sui disturbi e sui pazienti psichiatrici, ancora diffusa nella popolazione, ma anche tra gli addetti ai lavori.

Questa clinica assume la sfida della unitarietà mente-corpo, facendosi carico – attraverso varie forme e percorsi correlati alla dimensione organizzativa dei servizi – della cura e della tutela anche del corpo: attenzione agli stili di vita, soprattutto nei pazienti psichiatrici affetti da disturbi mentali gravi; protocolli completi di monitoraggio degli effetti collaterali e/o agli eventi avversi, con attenzione ai fattori di rischio individuali e familiari e a quelli connessi alla tipologia del trattamento (dai farmaci alle psicoterapie cognitive), rifiutando di far riferimento a una nostra gerarchia di “accettabilità” della disabilità prodotta, ma definendola insieme al paziente, alla sua cultura e alla sua identità.

Se fino a ieri gli scopi principali del trattamento della schizofrenia sono stati la rapida riduzione dei sintomi nel breve termine e la riduzione del rischio di

recidive, con il loro carico di conseguenze fisiche, sociali ed economiche, essendo noto come le ricadute e le ri-ospedalizzazioni aumentano la refrattarietà al trattamento, comportano modificazioni nella morfologia cerebrale e riducono progressivamente le probabilità che il paziente possa tornare ai livelli basali di funzionamento, l’introduzione degli antipsicotici atipici, o di nuova generazione, e della loro formulazione LAI fino all’attuale disponibilità di un LAI (paliperidone palmitato) trimestrale hanno certamente rappresentato e rappresenteranno un formidabile passo avanti nell’approccio farmacologico alla schizofrenia. Con questa classe di farmaci, gli studi clinici hanno cominciato a guardare oltre la pura ‘efficacia sintomatica’, anche gli aspetti cognitivi, il funzionamento sociale e la qualità della vita, portando all’adozione di obiettivi terapeutici più ampi e ambiziosi. Tanto che oggi la remissione sintomatologica e, in ultima analisi, il recupero dell’autonomia funzionale e sociale (guarigione), rappresentano obiettivi più elevati, a più lungo termine ma perseguibili nel trattamento della schizofrenia. Il quadro che è andato configurandosi delinea un vantaggio rilevante nella terapia di mantenimento della schizofrenia, soprattutto in termini di maggiore efficacia sui sintomi negativi e sulla sintomatologia affettiva, di recupero delle competenze sociali e di riduzione degli effetti indesiderati. Il trattamento farmacologico, in particolare, con gli antipsicotici atipici in modalità LAI, rappresenta il cardine terapeutico non solo per il conseguimento della remissione, ma con l’associazione a interventi psicosociali, come la psico-educazione familiare, il training sulle abilità sociali e la terapia cognitivo-comportamentale, viene accresciuta significativamente la prevenzione delle recidive sintomatologiche e la promozione del recupero funzionale dei pazienti, sostenendo l’obiettivo finale della recovery.

PALIPERIDONE: IL PUNTO DI VISTA DELL'ESPERTO

Paolo Girardi

Dipartimento di Neuroscienze,
Salute Mentale e Organi di Senso,
Sapienza Università di Roma,
Facoltà di Medicina e Psicologia;
Ospedale Sant'Andrea, Roma, Italia

Qual è stata la percezione di paliperidone orale nella sua esperienza iniziale?

L'incontro iniziale con paliperidone è stato in parte viziato da un pregiudizio. Fra gli psichiatri prevaleva la sensazione che i grandi farmaci antipsicotici fossero già stati scoperti e che, in termini psicofarmacologici, avessimo già ottenuto il massimo da questo tipo di approccio e dai suoi obiettivi¹. Il pregiudizio iniziale consisteva, inoltre, nel ritenere la commercializzazione di paliperidone un modo dell'azienda farmaceutica produttrice di "riproporre" con nuovi studi qualcosa che in realtà già esisteva. Il fatto che la concentrazione di paliperidone, metabolita attivo di risperidone, comparisse nel referto dei dosaggi plasmatici anche come 9-idrossi-risperidone (9-OH-risperidone) contribuiva a rinforzare questo pregiudizio nella pratica clinica quotidiana. Ritenevamo quindi, erroneamente, che paliperidone fosse nient'altro che una copia esatta, puntuale, di risperidone². In seguito, tuttavia, l'interesse clinico e scientifico nei confronti di paliperidone prevalse. Era l'interesse rivolto a una linea farmacologica antipsicotica che, nata per *serendipity* nel 1958, con la scoperta di aloperidolo da parte di Paul Janssen, giungeva a paliperidone percorrendo il binario farmacodinamico dell'antagonismo del recettore D_2 ³.

In effetti, i farmaci antipsicotici sono distinguibili in due grandi famiglie sulla base del profilo di affinità recettoriale che ne determina il meccanismo d'azione. La prima famiglia include i farmaci con prevalente azione antagonista sul recettore D_2 , ovvero: aloperidolo, risperidone, ziprasidone e paliperidone. A differenza di altri antipsicotici, il cui utilizzo clinico varia in base al dosaggio, quest'ultimi costituiscono un gruppo, la cui azione terapeutica si sviluppa secondo una linea di costanza⁴. La seconda famiglia include quei farmaci antipsicotici (fra i quali clozapina, olanzapina e quetiapina) che riconoscono un meccanismo antipsicotico meno incentrato sull'attività di antagonismo D_2 e che si sviluppa implicando un effetto sedativo⁵. Quando parliamo di meccanismo antipsicotico "puro" ci riferiamo, sostanzialmente, alla prima famiglia di farmaci antipsicotici, quelli con prevalente azione sul recettore D_2 ⁴. Di fatto, anche aripiprazolo appartiene a questo gruppo perché, nonostante la sua attività di agonismo parziale sul recettore D_2 , esso sviluppa il massimo della sua azione antipsicotica quando raggiunge una percentuale di occupazione dei recettori D_2 molto alta, più simile a quella degli antipsicotici di prima generazione⁶.

La percezione di paliperidone nella pratica clinica si è modificata nel tempo⁷. Questo processo ha previsto due grossi elementi di rivoluzione. Il primo, di natura farmacodinamica, era rappresentato dal passag-

gio dal profilo di antagonista D_2 puro di aloperidolo al profilo “atipico” di paliperidone. Quest’ultimo, infatti, è atipico per due ragioni: da una parte presenta una significativa azione antagonista sul recettore 5-HT_{2A} , che bilancia alcuni effetti negativi del blocco D_2 ⁵, dall’altra ha un’affinità per il recettore D_2 diversa da quella di aloperidolo, con tempi di legame inferiori e, quindi, più dinamici^{8,9}. Proprio la rapida dissociazione farmaco-recettore di paliperidone consente un migliore adattamento del sistema nervoso a questo farmaco e quindi, in termini clinici, maggiore efficacia e tollerabilità¹⁰. Inoltre, paliperidone presenta una finestra terapeutica decisamente ampia che consente una flessibilità d’azione tale da poter essere calibrata sulle caratteristiche della persona, per esempio l’età, il sesso e il peso¹¹. Il paragone con aloperidolo, anche in questo caso, appare particolarmente significativo: ottenere un effetto antipsicotico con aloperidolo significa, di fatto, indurre un blocco pressoché completo e irreversibile dei recettori D_2 ^{5,8}. In questo caso, la distanza farmacologica fra effetto antipsicotico ed effetto ganglioplegico (ovvero tossico) è minima.

Al contrario, il bilanciamento dinamico fra antagonismo $D_2/5\text{-HT}_{2A}$ e il regolare profilo farmacocinetico di paliperidone rendono il suo funzionamento particolarmente armonico. Ed è proprio l’aggettivo “armonico” che va sottolineato, perché l’assetto recettoriale del cervello umano è un sistema dinamico la cui base temporale è il millisecondo¹². Ciò significa che il nostro cervello modifica il suo assetto recettoriale secondo per secondo (magari confermando lo stesso), con lo scopo di mantenere la migliore condizione possibile, sia in termini energetici che esistenziali, per quel sistema vivente, in quel momento, con quel metabolismo e in quelle date condizioni. Si tratta di una funzione armonica: il cervello si adatta, fa continuamente *coping*, e lo fa attraverso le sue enormi capacità di neuroplasticità^{13,14}.

In questo senso va interpretato anche il rapporto fra farmaco e sistema nervoso centrale (SNC), soprattutto per quanto riguarda i farmaci psicotropi: l’effetto farmacologico che noi vediamo è, di fatto la risultante di tutte le azioni farmacologiche che in quel momento avvengono nel SNC. Questo vale anche per l’effetto antipsicotico che è, quindi, un effetto mediato. Con l’utilizzo dei farmaci antipsicotici noi induciamo nel SNC una pace, per così dire, “neroniana” (perché si interrompe facilmente), consentendo all’/o, alla mente, di ridefinirsi in un sistema di coordinate che diventa socialmente accettabile.

Il secondo elemento di rivoluzione a cui abbiamo

assistito con l’avvento di paliperidone era dovuto al profilo farmacocinetico di questa molecola¹¹. La sua cinetica regolare nell’intervallo terapeutico, l’emivita adatta alla monosomministrazione giornaliera, la stabilità delle concentrazioni plasmatiche, lo scarso metabolismo epatico, le ridotte interazioni con altre sostanze e farmaci hanno garantito a paliperidone una duttilità clinica che risperidone non aveva¹⁶.

Il fatto che paliperidone non sia estesamente metabolizzato dal fegato minimizza le sue interazioni con gli altri farmaci e rende costante la via escretiva renale¹¹. Considerando la complessa funzione epatica di armonizzazione delle interazioni reciproche fra farmaci, di regolazione dei livelli ematici delle varie molecole, di neutralizzazione ed eliminazione delle sostanze tossiche e considerando l’enorme variabilità di questa funzione (che è influenzata da molteplici fattori, quali lo stato nutrizivo, le variazioni circadiane del metabolismo, la presenza di *noxae* esogene o endogene), è facile comprendere come il ridotto metabolismo epatico di paliperidone rappresenti un vantaggio fondamentale nella pratica clinica. Si pensi, a titolo di esempio, al vantaggio che ciò comporta nei confronti di quei farmaci che sono metabolizzati dagli stessi citocromi che metabolizzano la nicotina e a quanto questa interazione sia clinicamente significativa nei pazienti schizofrenici, spesso forti tabagisti¹⁷.

Altre caratteristiche farmacocinetiche di paliperidone che rappresentano un indubbio vantaggio dal punto di vista clinico sono la monosomministrazione giornaliera e la stabilità delle concentrazioni plasmatiche¹¹. La continuità d’azione di un farmaco è un elemento da non sottovalutare in termini di efficacia terapeutica. Infatti, soprattutto nell’assunzione per via orale, la concentrazione plasmatica dei farmaci prevede un andamento picco-valle che influenza grandemente la loro effettiva azione a livello cerebrale. Ottenere una stabilità di questo parametro con una singola somministrazione quotidiana, piuttosto che con somministrazioni ripetute (come avviene, per esempio, con aloperidolo e risperidone), influenza positivamente l’aderenza e l’efficacia¹⁶.

Sicuramente il farmaco ideale non esiste, soprattutto tenendo conto del tripode eziologico bio-psico-sociale che sta alla base delle espressioni mentali delle malattie (così come della salute)¹⁵, ma certamente un farmaco come paliperidone, con un rapporto bilanciato, persistente e non irreversibile con il recettore D_2 , rappresenta un valore aggiunto nel trattamento delle psicosi. In definitiva, data la sua elevata tollerabilità¹⁸ e la sua scarsa tendenza a indurre effetti col-

laterali ¹¹, paliperidone garantisce l'effetto antipsicotico con un'unica somministrazione giornaliera e con un maggiore gradimento da parte del paziente ¹⁶⁻¹⁸, sebbene, ovviamente, questo non elimini del tutto il problema della mancata assunzione e della scarsa aderenza alla terapia.

A tal proposito, a suo avviso quali sono le potenzialità che gli antipsicotici long-acting injectables (LAI) di seconda generazione hanno introdotto nel trattamento della schizofrenia?

Negli ultimi anni abbiamo assistito all'avvento degli antipsicotici LAI di seconda generazione ¹⁹. Nella mia esperienza, quando risperidone fu reso disponibile in formulazione LAI ²⁰ (incapsulato in microsfele polisaccaridiche) assistemmo a un vero e proprio prodigio. Poiché, naturalmente, risperidone LAI era disponibile solo in formulazione ospedaliera e aveva un costo elevato, iniziammo a usarlo nei casi più difficili, ovvero in quei pazienti psicotici denominati *revolving-doors* e in quelli a minor aderenza possibile a causa di fattori correlati alla malattia, ma anche alla gestione della relazione terapeutica o all'appartenenza a gruppi di soggetti disattenti (o addirittura contrari) alla terapia farmacologica. Con questo tipo di intervento, in un anno, assistemmo a una riduzione del 90% del numero di ricoveri di questo gruppo di pazienti. Ci pareva incredibile che le stesse persone che in passato, una volta uscite dall'ospedale, interrompevano il trattamento per via orale, adesso tornassero in clinica ogni quindici giorni per l'iniezione, ancorché quest'ultima fosse un po' fastidiosa e non del tutto scevra da dolore. Ci domandavamo il motivo di questo aumento dell'aderenza e della riduzione delle ricadute, non solo in termini di frequenza, ma anche d'intensità. La sospensione, il *drop-out*, si riduceva da percentuali a due cifre a percentuali a una cifra. La relazione con il paziente era migliore. La comprensione delle istruzioni da parte del paziente era migliore. La possibilità di introdurre elementi di ironia nel dialogo cresceva enormemente. Vale la pena ricordare che i pazienti, in corso di episodio psicotico acuto, sono serissimi e molto propensi a trasformare una qualsiasi forma di ironia in persecuzione. Ci domandavamo per quale motivo con aloperidolo decanoato, così come con altri antipsicotici di prima generazione in formulazione depot, non avessimo mai ottenuto questo risultato che, invece, si verificò con tutti gli antipsicotici LAI di seconda generazione.

La chiave di lettura di questo fenomeno dipende dalla

prospettiva da cui si guarda alla sindrome schizofrenica. Di fatto, noi siamo abituati a misurare il decorso e la gravità della schizofrenia basandoci sui sintomi produttivi, perché più evidenti, piuttosto che sui sintomi negativi, che sono difficilissimi da indagare e che coinvolgono dimensioni complesse quali l'affettività, le funzioni cognitive e la socializzazione ²¹. Ma mentre i sintomi positivi consistono di produzioni mentali che rappresentano un tentativo di *coping* del sistema mente-cervello alla malattia, i sintomi negativi sono più direttamente corrispondenti alla lesione dei circuiti cerebrali nella schizofrenia e sono, quindi, molto più legati alla biologia del complesso mente-cervello ²². Questo significa che se il cervello è capace di fare a meno dei cosiddetti sintomi produttivi, è anche capace di riparare i danni ai quali corrispondono i cosiddetti sintomi negativi ²³⁻²⁴. Questo fenomeno è da attribuire alla neuroplasticità, una proprietà del sistema nervoso centrale tanto più attiva, quanto più il sistema mente-cervello è conservato ¹³⁻¹⁴.

D'altra parte, più costante è la presenza a livello cerebrale di un farmaco antipsicotico a dosaggio terapeutico, maggiore sarà la risposta adattativa del sistema mente-cervello all'ambiente in cui si trova a operare ²⁵. La stabilità dell'effetto antipsicotico rappresenta, quindi, un requisito fondamentale affinché la terapia favorisca un efficace processo neuroplastico riparativo ²⁶⁻²⁹. Sotto questo aspetto, il vantaggio offerto dalle formulazioni LAI di seconda generazione risulta evidente. Lo stesso non si può dire degli antipsicotici "depot" di prima generazione che, a lungo termine, si sono rivelati tossici ²⁸⁻²⁹ e induttori di effetti collaterali (quali disforia, autismo secondario e sintomi extrapiramidali) che, fra le altre cose, hanno contribuito ad aumentare lo stigma verso i pazienti schizofrenici. Al contrario, l'avvento degli antipsicotici LAI di seconda generazione ha consentito al clinico di concentrarsi maggiormente su programmi terapeutici che prevedano la riabilitazione sociale, la riabilitazione affettiva e la responsabilizzazione del paziente ³⁰. Il paziente non è più "passivizzato", come accadeva in passato, ma "responsabilizzato" e coinvolto nella cura in un'ottica partecipativa.

Quanto detto finora, a mio avviso, spiega il motivo per cui nel nostro campione di oltre 300 pazienti schizofrenici che assumono antipsicotici LAI di seconda generazione abbiamo finora rilevato un'incidenza molto bassa di *drop-out* e di effetti collaterali clinicamente significativi. Circa il 60% del suddetto campione è in trattamento con paliperidone LAI, ed è proprio con questa formulazione che abbiamo fatto scoperte successive.

Come si è modificata la percezione di paliperidone con l'introduzione della formulazione LAI? Cosa la formulazione LAI ha permesso di capire di più di paliperidone?

A oggi, il clinico al quale si presenti una persona affetta da schizofrenia con livelli di dissociazione psicotica grave considera in prima battuta un farmaco con prevalente azione antagonista del recettore D_2 ⁴. In questo senso e per i vantaggi esposti in precedenza, non solo paliperidone diventa un'opzione terapeutica di prima scelta, ma offre la possibilità di una rapida conversione a trattamento LAI, sia da risperidone che da paliperidone orale^{31 32}.

Quando è arrivato paliperidone palmitato, noi clinici avevamo in parte superato quel pregiudizio nei confronti di paliperidone orale accennato in precedenza e ne avevamo cominciato a cogliere, da un punto di vista pratico, le specificità^{33 34} e le innovazioni^{16 18 28}. In qualche maniera, intravedevamo nel diverso meccanismo di rapporto fra benefici ed effetti indesiderati di paliperidone, la possibilità di una modalità terapeutica migliore per il paziente^{16 18 35}. Anche in questo caso, però, pensavamo che con l'arrivo di paliperidone palmitato avremmo semplicemente beneficiato di un risperidone LAI più comodo, in quanto in somministrazione mensile anziché quindicinale. Ancora una volta abbiamo avuto delle sorprese.

In primo luogo, abbiamo da subito osservato, sin dalle prime somministrazioni, la maggiore rapidità dell'effetto terapeutico di paliperidone palmitato rispetto agli altri LAI³⁶. Con l'inizio del trattamento con paliperidone palmitato, che prevede due iniezioni nei primi otto giorni, abbiamo assistito alla rapida riduzione dei sintomi produttivi e degli eventuali effetti collaterali pre-esistenti³⁶. Naturalmente esistevano persone più sensibili in termini di collateralità, soggetti provenienti da precedenti trattamenti antipsicotici, in cui la prolattinemia si manteneva alta o che presentavano sintomi extra-piramidali (EPS), per i quali si rendeva necessario un certo aggiustamento terapeutico, ma in generale con paliperidone palmitato, in 8 pazienti su 10, ottenevamo una triade tipica di risultati: rapida sospensione della terapia orale, maggiore beneficio clinico, riduzione degli effetti collaterali^{37 38}. Partendo dalla premessa che l'inizio di un trattamento antipsicotico LAI richiede, quanto più possibile, il consenso del paziente o almeno dei suoi familiari, nell'ottica di un progetto terapeutico condiviso, è chiaro come queste caratteristiche di paliperidone palmitato ci consentano di offrire una proposta

di trattamento basata su due affermazioni che noi ormai facciamo al paziente con grande tranquillità: la prima è che la terapia con l'antipsicotico orale non sarà più necessaria entro breve tempo, la seconda è che il paziente e i suoi familiari potranno assistere a un miglioramento della sintomatologia e a una netta riduzione degli effetti collaterali.

Un secondo vantaggio che abbiamo osservato con l'utilizzo di paliperidone palmitato riguarda proprio il rapporto del paziente con la terapia antipsicotica. In molti casi, infatti, abbiamo osservato che con paliperidone palmitato il paziente diventa rapidamente aderente e attivo nei confronti della terapia, ovvero passa in breve tempo dalla fase di semplice *compliance* (spesso forzata), a quella di aderenza "assistita" (nella quale il paziente va ancora sostenuto, ma che prevede già un sostanziale consenso), alla fase dell'aderenza consapevole^{39 40}. Con altri antipsicotici LAI di seconda generazione abbiamo riscontrato ottimi effetti sulla sintomatologia, anche in questo caso accompagnati da una riduzione degli effetti indesiderati rispetto a quelli di prima generazione, ma in termini di raggiungimento dell'aderenza gli altri antipsicotici richiedono un maggior lavoro di quanto ne richieda paliperidone palmitato⁴¹.

A mio avviso (e in questo ho scoperto di essere in linea con le posizioni di illustri farmacologi) la spiegazione dei vantaggi appena descritti va ricercata nell'influenza che la farmacocinetica di un farmaco deve avere sulla sua azione farmacodinamica^{42 43}. Si tratta di una teoria inusitata per la farmacologia classica, che vede farmacocinetica e farmacodinamica tradizionalmente separate. Dal punto di vista della farmacologia dei sistemi⁴⁴, invece, il profilo farmacocinetico di paliperidone palmitato, la sua concentrazione plasmatica stabile e costante, trasmette al SNC sempre la stessa informazione, fa sempre lo stesso tipo di richiesta e ciò, da un punto di vista dinamico, si traduce, evidentemente, nell'attivazione di sistemi di trasduzione del segnale che portano a risultati migliori in termini di neuroplasticità^{26-29 33 34}. Se la persona affetta da schizofrenia passa più rapidamente dalla fase dell'aderenza "assistita" a quella della vera e propria aderenza consapevole, questo significa che le capacità autoriflessive di questa persona sono significativamente migliorate⁴⁵. Ora, se consideriamo che nella schizofrenia (e nelle psicosi) il malato ha scarsissime possibilità di *insight*, perché i centri frontali che sono adibiti a questa attività sono ipofunzionanti o disfunzionali, questo significa che con paliperidone palmitato si ottiene un riequilibrio delle due vie cortico-mesocorticali dopaminergiche

coinvolte nella schizofrenia, che con altri trattamenti si ottiene più tardi o si ottiene poco ⁴⁶.

Quali differenze cliniche ha osservato nei pazienti trattati con paliperidone palmitato LAI rispetto a paliperidone orale?

In pratica, paliperidone palmitato ha consentito il superamento dell'accanimento terapeutico. Abbiamo avuto dei casi incredibili, uno per tutti una ragazza molto contraria alle terapie farmacologiche, estremamente preoccupata e sensibile agli effetti collaterali dei farmaci e con un ritiro sociale basato su una grave paranoia di giudizio. La ragazza aveva manifestato un qualche miglioramento con una terapia a base di risperidone orale (6 mg al giorno), ma con una comparsa di amenorrea che lei aveva vissuto malissimo, ovvero come una trasformazione corporea assolutamente inaccettabile. Con la conversione della sua terapia antipsicotica da risperidone a paliperidone palmitato (100 mg al mese, adesso è alla sesta somministrazione), si è verificato un abbassamento spontaneo della prolattina e il ritorno del ciclo mestruale. Ma soprattutto la paziente ha ripreso a stare nel mondo, ritrovando l'umorismo, con solo piccoli e rari fenomeni di paranoia di giudizio e di ritiro. Ha ritrovato quell'umorismo che i suoi genitori dicevano avesse perso dieci anni prima. Ritrovare l'umorismo significa ritrovare l'*insight*, recuperare una possibilità di collegamento rapido fra gli eventi e, soprattutto, la capacità di ridere e di sorridere. Tutto ciò in un tempo più breve rispetto alla precedente terapia con risperidone orale, che aveva garantito qualche beneficio, ma non questi risultati. Inaspettatamente, l'azione antipsicotica più incisiva si è rivelata quella di paliperidone palmitato.

Credo che un importante vantaggio di paliperidone palmitato rispetto a risperidone e paliperidone orale sia proprio di indurre una maggiore e più rapida neuroplasticità positiva ^{33 34 47}, con un recupero dell'*insight* estremamente accelerato rispetto a quello che si ottiene con altre terapie ⁴⁵ e che consente a queste persone di partecipare ai gruppi di psicoeducazione e ai programmi di riabilitazione. Nella nostra clinica, infatti, sviluppiamo dei programmi di analisi multifamiliare e queste due pratiche, l'analisi multifamiliare e l'utilizzo degli antipsicotici LAI (e molto spesso il LAI è proprio paliperidone palmitato), svolgono un'attività sinergica sull'attitudine del paziente a seguire le terapie, con la possibilità di partecipare prima e meglio ai programmi di riabilitazione.

Qual è il contributo che paliperidone LAI può dare nella gestione del paziente con schizofrenia nei diversi setting e nelle varie fasi cliniche?

La scoperta di questi vantaggi clinici di paliperidone palmitato è avvenuta per *serendipity*: si era partiti dall'idea di creare una formulazione che garantisse una *compliance* meno nociva rispetto a quella degli antipsicotici depot di prima generazione e, invece, abbiamo scoperto una possibilità terapeutica completamente diversa, che rende paliperidone palmitato un trattamento di prima scelta. Per le ragioni fin qui discusse, infatti, è facile capire come nella gestione del paziente con schizofrenia, paliperidone palmitato non dovrebbe essere un farmaco del "dopo". Non dovrebbe essere un farmaco del "dopo stabilizzazione" perché è proprio la formulazione long-acting a garantire i vantaggi precedentemente descritti. Sono la sua particolare farmacocinetica e la sua costanza d'azione che forniscono al SNC una possibilità di adattamento, di *coping*, e che di fatto mettono in moto la resilienza già dalla fase acuta. Prima s'inizia con paliperidone palmitato, meglio è. Naturalmente dobbiamo sottostare alle norme prescrittive delle agenzie regolatorie. Per fortuna, almeno in quei pazienti con schizofrenia che hanno precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare paliperidone palmitato senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale ⁴⁷.

Esistono, inoltre, evidenze scientifiche a sostegno dei vantaggi dell'utilizzo di paliperidone palmitato rispetto a paliperidone orale nella doppia diagnosi, ovvero in quelle persone (quasi tutti giovani ragazzi e ragazze) che sviluppano un episodio psicotico in corso di intossicazione da una qualsiasi sostanza d'abuso ⁴⁸. Da questo punto di vista non si fanno differenze: la sostanza può essere la nicotina, la caffeina, il THC, può essere una qualsiasi sostanza psicoattiva il cui uso improprio rappresenti una concausa della schizofrenia, aggravandone il danno cerebrale. Sarebbe interessante raccogliere in un libro (non tanto a scopo scientifico, quanto a scopo di testimonianza) le storie degli ormai circa trentacinque ragazzi e ragazze in cura da noi per una cosiddetta "doppia diagnosi" e raccontarne il percorso precedente e successivo all'utilizzo di antipsicotici LAI e, in particolare, di paliperidone.

Ciò che è antipsicotico nel trattamento LAI non è solo il farmaco in sé, ma il fatto che esso sia costantemente presente. È questo suo essere costante presenza che rappresenta la rivoluzione del sistema di cura.

Prima iniziamo il trattamento con paliperidone palmitato e prima iniziamo la prevenzione secondaria, che è l'obiettivo su cui tutti, di fatto, ci concentriamo. Vi sono autori che sostengono l'uso della terapia antipsicotica LAI sin dal primo episodio psicotico⁴⁹. A mio avviso, quando vi è un episodio psicotico, quando insorgono i primi segnali di psicosi cronica non affettiva, dovremmo già valutare l'intervento con un antipsicotico LAI. Direi questo: anche se paliperidone palmitato è nato come terapia di mantenimento, esso deve avere una possibilità di introduzione nel post-acute, perché, in realtà "chi ben comincia è a metà dell'opera". Quando la malattia si manifesta, va curata. Paliperidone palmitato è un farmaco per la cura della schizofrenia e, in un'accezione più ampia, direi che è più terapeutico di paliperidone orale. Agire sul tempo, infatti, ha un effetto qualitativo fondamentale: prima blocchiamo il processo degenerativo connesso alla schizofrenia e migliori saranno gli esiti⁴⁵. Non si tratta tanto di una *restituito ad integrum*, quanto di qualcosa di diverso: l'inizio di una nuova fase di vita per la persona affetta da schizofrenia, una fase anche molto progettuale, soprattutto nella prospettiva della disponibilità di paliperidone LAI in formulazione trimestrale⁵⁰.

A questo proposito, sulla base della sua esperienza con paliperidone palmitato, quale contributo ulteriore può fornire la formulazione trimestrale? Cosa può cambiare?

Se la costanza dell'azione antipsicotica passasse da un mese a tre mesi, che cosa cambierebbe? Cambierebbe moltissimo, perché attuare una terapia antipsicotica efficace con quattro iniezioni l'anno diminuirà drasticamente lo stigma. La diminuzione dello stigma nel trattamento della schizofrenia non è un fattore secondario, ma primario. La persona che inizia il suo percorso di paziente affetto da schizofrenia, lo inizia come un ragazzino o una ragazzina un po' diverso dagli altri: ritirato, influenzabile, con difficoltà a capire l'ironia e che, quindi, viene spesso emarginato, bullizzato, stigmatizzato. Utilizzare in questi pazienti (una volta adulti e affetti da malattia conclamata) degli strumenti terapeutici non rispettosi delle loro esigenze, aumenterà lo stigma, e così facendo produrrà un'effetto assolutamente pro-psicotico, invece che antipsicotico.

Diminuire il numero di somministrazioni della terapia antipsicotica significa diminuire lo stigma, aumentare la portata e la profondità della relazione fra medico

e paziente, concentrarsi sul lavoro di riabilitazione che è, *in primis*, una riabilitazione affettiva. La relazione medico-paziente è prima di tutto una relazione umana e come tale è una relazione affettiva. È una relazione misurata, una palestra in cui il paziente ridefinisce o addirittura definisce (perché non l'ha mai potuto fare) una relazione con il *Tu*. La schizofrenia è la negazione del *Tu*, il precipizio della persona nell'*Io*, un *Io* destrutturato da un narcisismo feroce. È evidente come la relazione con il *Tu* sia l'antidoto a questo narcisismo e, quindi, sia il primo antidoto alla schizofrenia, a patto che a quel sistema mente-cervello sia stato dato un ordine e una regola su cui operare. Sono proprio l'ordine e la regola, per quanto parole antipatiche, a garantire un trattamento antipsicotico efficace. E questo trattamento, in definitiva, può essere attuato in senso "repressivo", come nel caso di aoperidolo ad alto dosaggio, o in senso "espressivo", cioè in senso assertivo, come nel caso di paliperidone LAI e degli altri farmaci simili.

Bibliografia

- 1 Tyrer P, Kendall T. *The spurious advance of antipsychotic drug therapy*. Lancet 2009;373:4-5.
- 2 Dopheide JA. *Paliperidone: an improvement over risperidone?* Am J Health Syst Pharm 2008;65:401.
- 3 Awouters FH, Lewi PJ. *Forty years of antipsychotic Drug research--from haloperidol to paliperidone--with Dr. Paul Janssen*. Arzneimittelforschung 2007;57:625-32.
- 4 Seeman P. *Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia*. Clin Schizophr Relat Psychoses 2010;4:56-73.
- 5 Mauri MC, Paletta S, Maffini M, et al. *Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update*. EXCLI Journal 2014;13:1163-91.
- 6 Mamo D, Graff A, Mizrahi R, et al. *Differential effects of arpiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study*. Am J Psychiatry 2007;164:1411-7.
- 7 Cai S, Lu H, Bai Z, et al. *Paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials*. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:1817-34.
- 8 Stahl SM. *"Hit-and-run" actions at dopamine receptors, part 1: mechanism of action of atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry 2001;62:670-1.
- 9 Seeman P. *An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics*. Am J Psychiatry 2005;162:1984-5.
- 10 Stahl SM. *"Hit-and-Run" actions at dopamine receptors, part 2: illustrating fast dissociation from dopamine receptors that typifies atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry 2001;62:747-8.
- 11 Citrome L. *Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:873-88.
- 12 Shepherd GM. *The synaptic organization of the brain*. New York: Oxford University Press 1990.
- 13 Russo SJ, Murrough JW, Han M, et al. *Neurobiology of resilience*. Nat Neurosci 2012;15:1475-84.

- ¹⁴ Cooper MA, Clinard CT, Morrison KE. *Neurobiological mechanisms supporting experience-dependent resistance to social stress*. *Neuroscience* 2015;291:1-14.
- ¹⁵ Engel GL. *The need for a new medical model: a challenge for biomedicine*. *Science* 1977;196:129-36.
- ¹⁶ Gattaz WF, Campos JA, Lacerda AL, et al. *Switching from oral risperidone to flexibly dosed oral paliperidone extended-release: core symptoms, satisfaction, and quality of life in patients with stable but symptomatic schizophrenia: the RISPALI study*. *Curr Med Res Opin* 2014;30:695-709.
- ¹⁷ Tomko JR, Ahmed N, Kuntz C, et al. *A reasonable alternative to clozapine in the chronically relapsing smoking patient? A retrospective analysis*. *Hosp Pharm* 2016;51:834-40.
- ¹⁸ Kim SW, Yoon JS, Kim YS, et al. *The effect of paliperidone extended release on subjective well-being and responses in patients with schizophrenia*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;38:228-35.
- ¹⁹ Rauch AS, Fleischhacker WW. *Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective*. *CNS Drugs* 2013;27:637-52.
- ²⁰ Keith S. *Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders: focus on efficacy, safety and cost-effectiveness*. *Expert Rev Neurother* 2009;9:9-31.
- ²¹ Stahl SM, Buckley PF. *Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away*. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:4-11.
- ²² Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. *Neurobiological background of negative symptoms*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:543-58.
- ²³ Kaneko Y, Keshavan M. *Cognitive remediation in schizophrenia*. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012;1:125-35.
- ²⁴ Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, et al. *Neuroplasticity and schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 2004;56:540-3.
- ²⁵ Pani L, Pira L, Marchese G. *Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy*. *Eur Psychiatry* 2007;22:267-75.
- ²⁶ Parikh V, Evans DR, Khan MM, et al. *Nerve growth factor in never-medicated first-episode psychotic and medicated chronic schizophrenic patients: possible implications for treatment outcome*. *Schizophr Res* 2003;60:117-23.
- ²⁷ Pillai A, Terry AV Jr, Mahadik SP. *Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus*. *Schizophr Res* 2006;82:95-106.
- ²⁸ Gassó P, Mas S, Molina O, et al. *Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:71-7.
- ²⁹ Scherk H, Falkai P. *Effects of antipsychotics on brain structure*. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:145-50.
- ³⁰ Catts SV, O'Toole BI. *The treatment of schizophrenia: Can we raise the standard of care?* *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:1128-38.
- ³¹ Samtani MN, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. *Dosing and switching strategies for paliperidone palmitate: based on population pharmacokinetic modelling and clinical trial data*. *CNS Drugs* 2011;25:829-45.
- ³² Nussbaum AM, Stroup TS. *Paliperidone palmitate for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD008296.
- ³³ Dremencov E, El Mansari M, Blier P. *Distinct electrophysiological effects of paliperidone and risperidone on the firing activity of rat serotonin and norepinephrine neurons*. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:63-72.
- ³⁴ Clarke WP, Chavera TA, Silva M, et al. *Signalling profile differences: paliperidone versus risperidone*. *Br J Pharmacol* 2013;170:532-45.
- ³⁵ Schreiner A, Lahaye M, Peuskens J, et al. *Paliperidone extended-release in patients with non-acute schizophrenia previously unsuccessfully treated with other oral antipsychotics*. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:593-603.
- ³⁶ Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, et al. *Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial*. *BMC Psychiatry* 2011;11:79.
- ³⁷ Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, et al. *Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia*. *Schizophr Res* 2015;169:393-9.
- ³⁸ Hargarter L, Bergmans P, Cherubin P, et al. *Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia*. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1043-53.
- ³⁹ Vincent PD, Demers MF, Doyon-Kemp V, et al. *One year mirror-image study using paliperidone palmitate for relapse prevention of schizophrenia in four university hospitals in Canada*. *Schizophr Res* 2017 Jan 21.
- ⁴⁰ Pietrini F, Spadafora M, Tatini L, et al. *LAI versus oral: a case-control study on subjective experience of antipsychotic maintenance treatment*. *Eur Psychiatry* 2016;37:35-42.
- ⁴¹ Lafeuille MH, Frois C, Cloutier M, et al. *Factors associated with adherence to the HEDIS quality measure in medic-aid patients with schizophrenia*. *Am Health Drug Benefits* 2016;9:399-410.
- ⁴² Ereshefsky 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.
- ⁴³ Kozielska M, Johnson M, Pilla Reddy V, et al. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the D2 and 5-HT (2A) receptor occupancy of risperidone and paliperidone in rats*. *Pharm Res* 2012;29:1932-48.
- ⁴⁴ Boran AD, Iyengar R. *Systems pharmacology*. *Mt Sinai J Med* 2010;77:333-44.
- ⁴⁵ Williams W, McKinney C, Martinez L, et al. *Recovery outcomes of schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate in a community setting: patient and provider perspectives on recovery*. *J Med Econ* 2016;19:469-76.
- ⁴⁶ Dong H, Wang Q, Zhu D, et al. *Paliperidone increases spontaneous and evoked firing of mesocortical dopaminergic neurons by activating a hyperpolarization-activated inward current*. *Schizophr Res* 2016;176:252-8.
- ⁴⁷ Janssen-Cilag. *Xeplion. Summary of product characteristics*. EU 2012.
- ⁴⁸ Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. *The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use*. *J Dual Diagn* 2012;8:50-61.
- ⁴⁹ Stevens GL, Dawson G, Zummo J. *Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia*. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:365-77.
- ⁵⁰ Magnusson MO, Samtani MN, Plan EL, et al. *Dosing and switching strategies for paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia based on population pharmacokinetic modeling and simulation, and clinical trial data*. *CNS Drugs* 2017;31:27.

