

Gli antipsicotici di seconda generazione in età evolutiva: prevalenza d'uso, evidenze di efficacia, tollerabilità e problemi aperti

Second Generation Antipsychotics (SGAs) in children and adolescents: prescription, efficacy, safety and open questions

T. Usala, L. Lecca, A. Zuddas

Centro Terapie Farmacologiche in Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari

Summary

Objectives

In children and adolescents, antipsychotics are being used in large and increasing quantities for a wide range of disorders and psychopathology, including psychotic, mood, and disruptive behaviour disorders, as well as to treat irritability associated with autism, tic disorders, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder and aggression. Both in Europe and in the US, however, the majority of these clinical uses are off-label and they exceed the available database regarding efficacy and safety. Aim of this article is to succinctly review available data on antipsychotic efficacy and adverse effects in children and adolescents and provide a general guide for the evaluation and management of antipsychotic-related efficacy and adverse effects.

Methods

Medline and PubMed (1970-2008) databases were searched for articles using keywords like child, adolescent, antipsychotics, clozapine, risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole and the like; English language, humans and clinical trials were used as limits. Papers addressing double-blind studies were firstly considered as main source of information, open label studies and reviews only when appropriate.

Results

Currently available evidence indicates an increase in the use of SGAs in paediatric population, with different anti-

psychotics showing similar efficacies (except clozapine for treatment-resistant early onset schizophrenia) with different tolerability/safety profiles (i.e., weight gain and metabolic syndrome with olanzapine, hyperprolactinaemia with risperidone). Although more data are needed, children and adolescents seem generally more susceptible than adults to develop sedation, acute EPSs, withdrawal dyskinesia, hyperprolactinaemia, and age-inappropriate weight gain with related metabolic abnormalities.

Given the paucity of data (especially in the long term) it is difficult to conduct a careful risk-benefit assessment when choosing an antipsychotic treatment. Families and patients should be involved in the process of selecting appropriate treatments for each patient.

Conclusions

Clinicians and researchers should use age appropriate side effect measures that also take severity and time course of adverse effects into account to help assessing and managing more comprehensively antipsychotic risks and benefits in a given individual. Safety and efficacy data should inform a careful antipsychotic selection that takes general probabilities and patient/family preferences into account.

Adverse effects are generally more easily predicted than therapeutic efficacy and differences in efficacy between antipsychotics are generally smaller than those for adverse effects: initial treatment selection should be guided largely by varying adverse effect profiles across medications.

Key-words

Children • Adolescents • Schizophrenia • Pervasive developmental disorders • Aggression • Juvenile mania • Unmet needs

Corrispondenza

Alessandro Zuddas, Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari, via Ospedale 119, 09124 Cagliari, Italia • Tel. +39 070 6093509/3510 • Fax +39 070 652593 • E mail: azuddas@unica.it

Introduzione

Negli ultimi anni la prescrizione di farmaci psicotropi ha assunto un ruolo importante nei programmi di intervento terapeutico integrato per molti disturbi psichiatrici diagnosticabili nei bambini e negli adolescenti. Nonostante ciò, la gran parte di tali farmaci non sono registrati per tali usi, ovvero lo sono solo in una ristretta minoranza di possibili indicazioni. Una classe di farmaci psicotropi il cui utilizzo è sensibilmente cresciuto negli ultimi anni è costituita dagli antipsicotici di seconda generazione (SGA acronimo per l'inglese *Second-Generation Antipsychotic*). Dati nordamericani indicano come la prescrizione degli antipsicotici a bambini ed adolescenti sia aumentata di sei volte tra il 1993 e il 2002¹. Dal 2000 al 2002, il 9,2% di tutte le visite per problemi di salute mentale e il 18,3% delle visite effettuate da psichiatri dell'infanzia e dell'adolescenza era accompagnato dalla prescrizione di un antipsicotico, costituito nel 92,3% dei casi da un SGA. Tale trend si è ulteriormente potenziato negli anni successivi². È interessante notare come, negli Stati Uniti, tali farmaci, vengono utilizzati prevalentemente in bambini ed adolescenti affetti da disturbi dirompenti del comportamento (37,8%) e disturbi dell'umore (31,8%); in percentuale inferiore vengono utilizzati nel disturbo pervasivo dello sviluppo o nel ritardo mentale (17,3%) e solo nel 14,2% dei casi per la terapia di disturbi psicotici¹.

Simili dati di prevalenza sono stati riscontrati in diversi paesi europei³. Nel Regno Unito le prescrizioni degli antipsicotici per pazienti tra i 7 ed i 12 anni sono triplicate tra il 1992 e il 2005 e la prescrizione degli SGA è aumentata di 60 volte tra il 1994 e il 2005⁴. Nei Paesi Bassi la prevalenza delle prescrizioni degli antipsicotici è raddoppiata tra il 1997 ed il 2002, con aumento soprattutto tra i maschi nella fascia d'età tra i 10 ed i 14 anni. Come osservato negli Stati Uniti⁵, tale aumento di prescrizioni appare correlabile sia ad un uso più frequente degli SGA per disturbi non psicotici che ad un uso più prolungato⁶.

In realtà, già a partire dagli anni '70 gli antipsicotici tipici, o antipsicotici di prima generazione (FGA, dall'acronimo inglese *First-Generation Antipsychotic*), si erano dimostrati moderatamente efficaci in bambini e adolescenti per il trattamento di vari sintomi e disturbi, tra cui la schizofrenia e altri disturbi psicotici, i disturbi pervasivi dello sviluppo, il disturbo bipolare, la sindrome di Tourette

e altri disturbi da tic, il disturbo della condotta e i comportamenti impulsivi e aggressivi^{7,8}. Essi hanno mostrato una relativa efficacia soprattutto sui sintomi positivi della schizofrenia, con una modesta utilità sui sintomi negativi, quali apatia, abulia, perdita della progettualità, ritiro sociale e appiattimento affettivo, anche correlata al fatto che gli antipsicotici stessi possono di per sé causare o almeno peggiorare i sintomi negativi, soprattutto se usati per lungo tempo ad un dosaggio alto.

La percezione di una maggiore sicurezza degli SGA è probabilmente uno dei fattori che ha contribuito all'espansione dell'uso pediatrico degli SGA. Altri fattori importanti sono stati l'affermarsi del modello medico nella patogenesi dei disturbi emozionali e del comportamento dell'età evolutiva, in contrapposizione all'interpretazione psicosociale della malattia mentale che prevaleva fino agli anni '80, e le evidenze che la gran parte dei disturbi psichiatrici tipici dell'età adulta, quali la depressione, il disturbo bipolare, i disturbi d'ansia e i disturbi ossessivo-compulsivi, hanno spesso esordio nell'infanzia. D'altra parte, la maggiore efficacia degli SGA rispetto ai neurolettici classici è stata ripetutamente messa in discussione e, anche in età evolutiva, il possibile miglior rapporto efficacia/sicurezza di questi farmaci è ancora oggetto di studio. Gli SGA che includono la clozapina, il risperidone e il suo metabolita attivo, il paliperidone, l'olanzapina, la quetiapina, lo ziprasidone e l'aripirazolo, sono tutti in commercio in Italia ad eccezione dello ziprasidone.

In numerosi studi su adulti, gli SGA hanno mostrato una maggiore efficacia sui sintomi cognitivi e negativi della schizofrenia, rispetto agli antipsicotici convenzionali. Inoltre si sono mostrati efficaci nei pazienti che non rispondono agli FGA. Tali caratteristiche, presenti soprattutto nella clozapina, sono solo parzialmente condivise dagli altri antipsicotici di questa classe. La capacità degli SGA di ostacolare il deterioramento progressivo delle funzioni cognitive nella schizofrenia potenziando la plasticità sinaptica e la funzione neuronale, è invece ancora oggetto di discussione⁹.

Negli ultimi anni, gli enti regolatori nord americani (*Food and Drug Administration*, FDA) ed europei (*European Medicines Agency*, EMA) hanno fortemente favorito gli studi di efficacia e sicurezza per i farmaci psicotropi in età evolutiva, rendendoli indispensabili per la registrazione di nuovi farmaci, per l'estensione delle indicazioni di quelli già

in commercio e garantendo un prolungamento del brevetto per le indicazioni sull'adulto a seguito di studi specifici in soggetti in età evolutiva. Parallelamente le due agenzie hanno fortemente stimolato la conduzione di studi indipendenti iniziati con fondi pubblici, sull'utilizzo di farmaci psicotropi in età evolutiva. A tal fine, negli Stati Uniti sono state costituite reti tra i Centri di psichiatria dell'età evolutiva (*Research Units for Pediatric Psychopharmacology*, RUPP) che negli ultimi anni hanno prodotto studi fondamentali sull'utilizzo di specifici farmaci per disturbi quali quelli pervasivi dello sviluppo^{10,11}, la depressione¹², i disturbi d'ansia¹³, e più recentemente la schizofrenia in età evolutiva; simili approcci sono in corso di definizione in Europa. Nonostante ciò, gli studi clinici randomizzati e controllati sulla tollerabilità e la sicurezza dei farmaci psicotropi nella popolazione pediatrica sono ancora poco numerosi e spesso presentano limiti metodologici quali la breve durata, il campione relativamente poco numeroso, valutazione tramite strumenti non sempre standardizzati ed affidabili. Tali studi presentano inoltre i *bias* degli studi randomizzati: escludono una significativa percentuale di soggetti che non rientrano nei necessariamente rigidi criteri di inclusione, ma che verrebbero trattati nella comune pratica clinica, limitando quindi la generalizzazione dei risultati. Tale generalità non può peraltro essere di per sé garantita dagli studi osservazionali su campioni non selezionati di bambini e adolescenti trattati secondo necessità (mono- o politerapia) in un contesto ordinario (i cosiddetti *real world studies*).

Evidenze di efficacia

In età evolutiva gli antipsicotici, e gli SGA in particolare, sono principalmente utilizzati per i disturbi non-psicotici quali disturbi dirompenti del comportamento, piuttosto che per la schizofrenia e gli altri disturbi psicotici. Seppure con le limitazioni sopra riportate, la gran parte degli SGA sono stati studiati nelle diverse patologie, mostrando un'efficacia relativamente simile tra i diversi farmaci, ma con specifici effetti indesiderati che ne condizionano spesso l'utilizzo terapeutico a lungo termine. Una recente revisione degli studi pubblicati¹⁴ ha individuato 19 studi in doppio cieco e 22 in aperto (di durata superiore a 8 settimane e di almeno 20 pazienti) sull'utilizzo di risperidone, clozapina, olanzapina, quetiapina e ziprasidone nel trattamento

del disturbo dirompente del comportamento, del disturbo pervasivo dello sviluppo, del disturbo da tic, dei disturbi psicotici e della mania.

Negli ultimi anni vengono spesso utilizzati specifici parametri per confrontare efficacia e tollerabilità dei diversi farmaci per specifiche patologie. L'*effect size* (ES) è una misura di efficacia ("quanto migliorano") calcolata utilizzando la differenza tra il gruppo sperimentale e quello di controllo nei valori della principale misura di efficacia (differenza tra i valori basali e quelli alla fine dello studio) e dividendo tale valore per la media delle deviazioni standard: tale misura è indipendente dalle specifiche scale utilizzate, non è correlata alla numerosità dei campioni studiati, ma è sensibile alla loro disomogeneità. Per convenzione un ES uguale o inferiore a 2 è considerato scarso, tra 0,3 e 0,7 medio, oltre 0,8 alto. Misure di *outcome* ("quanti migliorano o presentano eventi avversi") sono invece il *Number Needed to Treat Number* (NNT) e il *Needed to Harm* (NNH). NNT è il numero di pazienti che è necessario trattare perché almeno un paziente risponda al trattamento, calcolato come differenza percentuale tra pazienti che rispondono al farmaco attivo rispetto al placebo (più piccolo è il valore di NNT, maggiore è l'efficacia del trattamento); NNH è una invece una misura che indica quanti pazienti devono essere esposti a un fattore di rischio perché uno (che non sarebbe stato altrimenti esposto) sviluppi uno specifico evento avverso.

Efficacia nei disturbi pervasivi dello sviluppo

I disturbi pervasivi dello sviluppo (di cui l'autismo è il più conosciuto e studiato) sono caratterizzati dalla compromissione dello sviluppo delle capacità di interazione sociale e comunicazione evidente in genere prima dei tre anni di età e dalla presenza di interessi e modalità di comportamento ristretti e ripetitivi. Oltre a tali sintomi nucleari i bambini ed adolescenti con tali disturbi presentano, o sviluppano nel corso dello sviluppo, una serie di comportamenti quali aggressività, crisi d'ira, impulsività, iperattività motoria, inattenzione e labilità affettiva. Nonostante i notevoli progressi nella conoscenza della neurobiologia dei disturbi pervasivi dello sviluppo, non esiste al momento alcuna terapia sicuramente efficace¹⁵. Sebbene specifici interventi educativi e comportamentali costituiscano a tutt'oggi la principale strategia terapeutica, numerosi farmaci sono utilizzati per

controllare tali sintomi associati che rendono spesso estremamente difficoltoso mettere in atto tali specifici interventi psicoeducativi¹⁶.

Sulla scia di studi degli anni '80 che dimostrarono la relativa efficacia dell'aloiperidolo in tali disturbi, anche se accompagnati spesso da significativi effetti indesiderati, soprattutto sintomi extrapiramidali¹⁷⁻¹⁸, gli antipsicotici atipici sono a tutt'oggi i farmaci maggiormente studiati¹⁹. Cinque importanti studi controllati hanno mostrato la superiorità del risperidone rispetto al placebo, sia in soggetti adulti²⁰ che in età evolutiva²¹⁻²⁴; singoli studi controllati hanno mostrato la superiorità di olanzapina²⁵ e di aripiprazolo (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337571?term=aripiprazole&cond=conduct&rank=3>). Due studi che prevedevano la sospensione di risperidone, controllata in doppio cieco con placebo, hanno confermato l'utilità della somministrazione prolungata, fino ad un anno, di questo farmaco²⁶⁻²⁷, opportunità suggerita da precedenti studi in aperto²⁸. Nel loro insieme l'insieme degli studi controllati mostra che nella terapia dei sintomi associati ai disturbi pervasivi dello sviluppo mostrano un ES di 0,8, con un NNT variabile tra 2 e 4, indicando una notevole efficacia di tali farmaci.

Efficacia nei disturbi dirompenti del comportamento

I disturbi dirompenti del comportamento, comprendono il disturbo di condotta, il disturbo oppositivo provocatorio e altri disturbi dirompenti non altrimenti specificati; tali disturbi sono caratterizzati da un pattern di comportamento negativistico, provocatorio ed ostile, caratterizzato da violazione dei diritti basilari degli altri (coetanei ed adulti di riferimento) e delle regole e da comportamento aggressivo. Negli Stati Uniti ed in molti paesi europei i disturbi dirompenti del comportamento costituiscono i più frequenti motivi di consultazione dei servizi per la salute mentale in età evolutiva (75 % in età prepubere, 50% dopo la pubertà)²⁹⁻³¹. Oltre che compromettere le relazioni con i pari ed i familiari il disturbo si accompagna o predispone a traumi fisici, abuso di alcol ed di altre sostanze d'abuso, con frequente evoluzione verso il disturbo antisociale di personalità³²⁻³⁵.

Il risperidone è il SGA maggiormente studiato anche nel trattamento dell'aggressività e del disturbo di condotta nei bambini e negli adolescenti. Una recente metanalisi di 9 studi randomizzati e con-

trollati sugli effetti del risperidone sui sintomi di aggressività su un totale di 875 soggetti (81,1% maschi; età media = 9,2 anni) ha evidenziato un ES medio di 0,9, mentre quello misurato con neurolettici classici risultava pari a 0,7¹⁵⁻³⁶⁻⁴⁰. Altri studi, seppure con campioni meno numerosi, sono stati di recente condotti con quetiapina⁴¹ e con ziprasidone (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/related/NCT00676429?cond=%22Conduct+Disorder%22&rank=12.>); un ampio studio osservazionale con olanzapina è stato condotto in Italia⁴². Nel loro insieme gli SGA mostrano un NNT tra 2 e 5, indicando una significativa efficacia in tutti gli studi considerati.

Efficacia nella schizofrenia

La schizofrenia è un disturbo grave e disabilitante caratterizzato da deliri, allucinazioni, alterazioni della forma e del contenuto del linguaggio, comportamento disorganizzato e sintomi negativi, quali avolia, alogia e appiattimento affettivo. Il termine schizofrenia ad esordio precoce descrive le forme di schizofrenia che esordiscono tra i 13 e i 17 anni (APA – DSM-IV). Circa un terzo dei pazienti con schizofrenia presenta sintomi sufficienti a formulare la diagnosi in adolescenza: la prevalenza del disturbo nella popolazione generale è di circa l'1%, tra gli adolescenti lo 0,5%⁴³⁻⁴⁴. Gli adolescenti con schizofrenia ad esordio precoce tendono ad avere sintomi negativi più gravi, maggiore compromissione cognitiva e più alti tassi di persistente compromissione sociale e funzionale rispetto ai pazienti adulti⁴⁵⁻⁴⁷. In confronto agli adulti gli adolescenti trattati con farmaci antipsicotici appaiono a maggior rischio di sviluppare problemi metabolici e sintomi extrapiramidali¹⁶⁻⁴⁸⁻⁴⁹. Dopo lo studio diventato ormai classico sull'efficacia della clozapina nella forme di schizofrenia resistente ad esordio molto precoce (prima dei 12 anni)⁵⁰, numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di risperidone⁵¹ (http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003361_CSR.pdf), olanzapina (http://pdf.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3624_0.pdf) e aripiprazolo⁵² nella schizofrenia ad esordio precoce. Uno studio è in corso con ziprasidone e negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi che hanno comparato l'efficacia relativa di olanzapina e risperidone⁵³⁻⁵⁴, clozapina e olanzapina⁵⁵ e risperidone, olanzapina e quetiapina⁵⁶ in studi "testa a testa". Più recentemente è stato coordinato dal *National*

Institute for Mental Health (NIMH) uno studio di comparazione in doppio cieco tra antipsicotici di prima (molindone) e seconda generazione (risperidone e olanzapina) in schizofrenia e disturbo schizoaffettivo ad esordio precoce (studio TEOSS: *Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum disorders*). In totale 119 adolescenti sono stati assegnati in maniera random ad uno dei tre trattamenti, 116 hanno assunto almeno una dose di farmaco e sono stati utilizzati nell'analisi. Dopo 8 settimane, nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra i gruppi nel tasso di risposta (50, 34 e 46% per molindone, olanzapina e risperidone, rispettivamente), né nell'entità della riduzione della gravità dei sintomi⁵³. Significative differenze sono state invece riscontrate nel profilo degli effetti indesiderati (vedasi oltre).

Nel complesso gli studi finora pubblicati mostrano che come, nell'adulto (vedasi ad esempio lo studio CATIE per confronto⁵⁷), tutti gli SGA mostrano una discreta efficacia sui sintomi positivi e negativi della schizofrenia ad esordio precoce con efficacia paragonabile e non significativamente diversa da quella degli FGA, almeno sui criteri primari di efficacia (ES medio, NNT tra 5 e 10⁵⁵). Si differenziano invece per il profilo di effetti indesiderati e degli specifici trattamenti, mentre sono ancora alle fasi iniziali gli studi sugli effetti cognitivi e sulla qualità della vita. È importante ricordare che al momento della stesura del presente articolo solo due SGA (risperidone e aripiprazolo) sono registrati negli Stati Uniti per la terapia della schizofrenia ad esordio precoce, nessuno in Europa.

Efficacia nel disturbo bipolare

Nonostante l'intenso dibattito nosologico sull'esistenza del disturbo bipolare ad esordio in età prepubere^{58 59}, un numero crescente di bambini ed adolescenti viene riferito ai servizi di salute mentale per estrema irritabilità e comportamenti aggressivi correlati ad estrema labilità affettiva. Il maggior riconoscimento di tali disturbi ha comportato che, negli ultimi 10 anni, il numero di visite di bambini e adolescenti per tali disturbi appare aumentato di 40 volte⁵⁸: questi pazienti presentano spesso una compromissione funzionale molto grave e dispongono di poche alternative rapidamente efficaci alle terapie con antipsicotici.

Nonostante ciò gli studi controllati sono estremamente limitati come numero e durata: uno studio con due dosi di aripiprazolo (15 e 30 mg) contro

placebo per 4 settimane, non ancora pubblicato (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110461?cond=%22Bipolar+Disorder%22&intr=aripiprazole&age=0&rank=7>), ma che ha permesso la registrazione per tale indicazione in età evolutiva negli Stati Uniti, due studi con quetiapina, contro placebo in pazienti che assumevano anche acido valproico⁶⁰ e un altro contro acido valproico⁶¹. La gran parte degli studi sono invece in aperto e su casistiche relativamente limitate⁶². Anche per queste indicazioni gli SGA mostrano un ES moderato con un NNT compreso tra 3 e 6, per la presenza di un effetto placebo relativamente elevato.

Altre indicazioni

Un significativo miglioramento è stato evidenziato anche nel trattamento del disturbo da Tic e della Sindrome di Tourette di grado da moderato a grave⁶³, del disturbo ossessivo compulsivo farmaco resistente in associazione agli antidepressivi^{21 64 65} e dei disturbi alimentari^{66 67}. Piccoli studi in aperto e alcuni case report attestano l'efficacia degli antipsicotici atipici nei disturbi della personalità in associazione al trattamento psicoterapico^{68 69}.

Sicurezza e tollerabilità

Gli antipsicotici di seconda generazione sono stati introdotti nella farmacopea dell'adulto con l'aspettativa di maggiore sicurezza e tollerabilità rispetto a quelli di prima generazione, considerando la presunta minore probabilità di indurre effetti avversi neurologici. Precedentemente gli effetti extrapiramidali (EPS) sono stati considerati intrinseci all'attività farmacologica degli antipsicotici tradizionali, da dare il nome di neurolettici a questi farmaci. Sulla base di tale profilo neurologico più benigno gli antipsicotici di seconda generazione sono stati chiamati "atipici".

Negli ultimi anni, sono stati pubblicati diversi studi sia in doppio cieco che in aperto di comparazione diretta degli effetti indesiderati degli SGA in età evolutiva. A differenza delle evidenze di efficacia, che seppur specifiche per singoli disturbi, appaiono simili per i diversi SGA, il profilo degli effetti indesiderati appare significativamente differente per i diversi farmaci, in particolare per quanto riguarda gli effetti sull'assetto lipidico e glicemico (e conseguentemente sul peso corporeo), gli effetti endocrinologici (es. prolattina) e gli effetti sul sistema extrapiramidale⁵². Come per l'efficacia è

possibile misurare e confrontare la predisposizione a sviluppare effetti indesiderati mediante specifici parametri. Il *Number Needed to Harm* (NNH) è il numero di pazienti che è necessario trattare perché almeno un paziente presenti tale evento avverso, calcolato come differenza percentuale tra pazienti che presentano tale sintomo a seguito della somministrazione del farmaco attivo rispetto al placebo (più piccolo è il valore di NNH, peggiore è la tollerabilità).

Effetti sul metabolismo

Diverse evidenze suggeriscono che i bambini e gli adolescenti con gravi patologie psichiatriche, per cui si possa rendere necessario il ricovero ospedaliero, siano ad aumentato rischio di essere sovrappeso od obesi ⁷⁰. Stile di vita e di alimentazione, farmaci e probabilmente la stessa neurobiologia del disturbo possono essere correlati a tale rischio: l'aumento di peso inappropriato per l'età è di particolare preoccupazione in quanto tende a persistere anche in età adulta ed è frequentemente associato ad alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, che a loro volta determinano aumentata morbilità/mortalità cardiovascolare ⁷¹. Una revisione recente mostra come in età evolutiva il potenziale aumento di peso indotto dagli SGA è paragonabile a quello osservato negli adulti, con l'eccezione di un maggior rischio potenziale per risperidone ed un rischio pressoché nullo per ziprasidone ed aripiprazolo ^{48 72}. Più recentemente lo studio TEOSS ha confermato come in pazienti schizofrenici di età compresa tra gli 8 e i 19 anni, dopo 8 settimane di terapia, a fronte di effetti terapeutici paragonabili, olanzapina (dose media 11,3 + 4,9 mg/ die) induceva un aumento di peso 6,1 kg, risperidone (dose media 2,8 + 1,4 mg/die) di 3,6 kg, molindone (dose media 55,9 + 33,5 mg/die) di 0,3 kg, con aumento del *Body Mass Index* (BMI) di 2,2, 1,3, 0,5 per olanzapina, risperidone e molindone, rispettivamente. Nel loro insieme gli studi finora disponibili mostrano come per aumento di peso olanzapina abbia un NNH di 2-3, risperidone di 7-8, quetiapina intorna a 10, aripiprazolo di 25-30. È interessante notare che nello studio TEOSS, alla fine delle 8 settimane, il colesterolo a digiuno, le LDL e l'insulinemia risultavano aumentate solo nei pazienti con olanzapina, che mostravano anche modesta elevazione delle transaminasi ⁵³. Risultati simili sono stati osservati in diversi studi in aperto condotti sia negli Stati Uniti ^{70 73} che in Europa ⁷⁴.

Iperprolattinemia

Tutti gli antipsicotici possono aumentare i livelli di prolattina ed indurre effetti collaterali quali oligo/amenorrea, disfunzione erettile, diminuzione della libido, irsutismo, ginecomastia e galattorrea: tali effetti possono però essere dovuti anche ad altre cause quali ipertiroidismo, insufficienza renale, contraccezione orale; i dati disponibili suggeriscono che l'iperprolattinemia sia dose dipendente, tenda a normalizzarsi nel tempo ed a regredire dopo l'interruzione del trattamento ^{51 75}. Tale effetto indesiderato appare significativamente più frequente in adolescenza, rispetto all'età adulta. Come in età adulta, i diversi antipsicotici mostrano una diversa capacità nell'indurre iperprolattinemia; numerosi studi indicano come la relativa potenza corrisponda alla seguente gradazione: risperidone/paliperidone > aloperidolo > olanzapina > ziprasidone > quetiapina > clozapina > aripiprazolo ^{48 76}. Un'analisi che combina i dati di 5 trial clinici in bambini di 5-15 anni trattati con risperidone, per un totale di 700 pazienti, ha rilevato un rapido aumento della prolattina serica dopo l'inizio del trattamento con un picco ai due mesi seguito da un graduale ritorno ai normali livelli ai 5 mesi ⁷⁷. In un altro studio condotto su bambini autistici di età compresa tra 5-17 anni, l'incremento di prolattina indotto da risperidone è rimasto significativamente elevato dopo 22 mesi di trattamento ⁷⁸. L'iperprolattinemia era presente nel 78% dei pazienti trattati con antipsicotici per meno di un mese e nel 48,5% dei pazienti esposti ad antipsicotici per più di un anno ⁷⁴. Non esistono dati sufficienti che l'aumento di prolattina in età puberale possa comportare diminuzione della densità ossea, alterazioni della maturazione sessuale, aumentato rischio di sviluppare prolattinomi benigni o tumori mammari.

Effetti extrapiramidali

In generale i bambini e gli adolescenti in terapia sia con FGA che SGA tendono maggiormente a mostrare effetti indesiderati extrapiramidali quali distonia e parkinsonismo ⁷⁹. Una serie di studi controllati con placebo mostra che, dopo periodi relativamente brevi di somministrazione (pochi mesi) il risperidone induce effetti extrapiramidali in una percentuale di pazienti variabile tra l'8 ed il 26% ^{11 80 81}. Nel follow-up in aperto di tali studi (11-36 mesi), la prevalenza degli effetti extrapiramidali variava tra l'8,6 ed il 26%. Occorre però

considerare che in tali studi venivano arruolati soprattutto soggetti prepuberi che utilizzavano dosi di farmaco relativamente basse (1-2 mg). In uno studio di confronto tra aloperidolo (dose media 5 mg/die), olanzapina (dose media 12,3 mg/die) e risperidone (dose media 4 mg/die), la prevalenza degli effetti extrapiramidali era simile (67, 56 e 53%, rispettivamente), anche se la severità risultava significativamente maggiore per aloperidolo⁸². Più recentemente, nello studio TEOSS, i pazienti per i quali gli effetti extrapiramidali hanno condotto alla sospensione sono risultati 6/40 trattati con molindone, 4/41 trattati con risperidone, nessuno di 35 trattati con olanzapina, mentre la somministrazione di anticolinergici risultava necessaria nel 48, 37 e 26%, rispettivamente. Come negli adulti, clozapina e quetiapina appaiono associati a una bassa frequenza di effetti extrapiramidali^{50 60 83}, nello studio in doppio cieco con aripiprazolo il 18% dei giovani pazienti con schizofrenia riportavano sintomi extrapiramidali⁵².

In età evolutiva è spesso difficile riconoscere l'acatisia che spesso viene considerata come un peggioramento dell'agitazione psicomotoria o difficoltà ad addormentarsi riferibili al disturbo principale (psicosi, mania, grave ansietà). L'acatisia è stata osservata nel 12% dei giovani pazienti che assumevano olanzapina⁸² e nel 23% di quelli che assumevano aripiprazolo⁵². Nello studio TEOSS la comparsa di akatisia risultava significativamente maggiore nel gruppo trattato con molindone. La comparsa di discinesie tardive, al contrario, appare relativamente inusuale: una recente metanalisi su 12 studi controllati mostra come tale evento avverso possa essere osservato nello 0,35% dei soggetti in età evolutiva che assumono SGA, contro il 2,98% dei soggetti adulti che assumono SGA ed il 7,7 che assumono FGA. Altri studi su pazienti adulti riportano prevalenze di discinesie tardive del 32% con FGA e del 13,1% per SGA, con prevalenze del 15,6% per pazienti cronici, momentaneamente senza terapia farmacologica⁸⁴. La Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN) è una rara ma potenzialmente fatale evenienza caratterizzata da rigidità muscolare, tachicardia, febbre, iper- o ipo-tensione arteriosa, leucocitosi ed aumento dei livelli delle Creatinina Fosfo Kinasi (CPK) plasmatiche correlata all'uso di antipsicotici; sebbene sia stato suggerito che la SMN sia meno frequente e in ogni caso più benigna nei pazienti che assumono SGA, numerosi

casi sono stati riportati in bambini e adolescenti che assumevano tali composti⁸⁵.

Effetti cardiovascolari

Tutti gli antipsicotici, anche se in maniera differente, possono prolungare l'intervallo QT dell'elettrocardiogramma; in presenza di tachicardia tale effetto può comportare grave aritmie (la cosiddetta "torsione di punta") potenzialmente fatali^{86 87}. Tra i SGA, clozapina⁸⁸ e ziprasidone vengono considerati i farmaci più rischiosi. Anche in bambini e adolescenti sono state osservate alterazioni ECG da ziprasidone^{89 90} e rari casi di miocardite da clozapina⁹¹.

Altri effetti indesiderati

Negli studi condotti in età evolutiva citati precedentemente la sedazione appare un effetto collaterale comune: fino al 33% dei pazienti trattati con aripiprazolo, tra il 42 ed il 69% con ziprasidone, dal 25 all'80% con quetiapina, dal 29 all'89% con risperidone, dal 44 al 94% con olanzapina, dal 46 al 90% con clozapina. Per tale effetto si instaura in genere tolleranza: negli studi di follow-up sonnolenza e sedazione vengono riportati nel 2-6% dei casi⁸⁵.

Numerosi studi hanno anche riportato diversi gradi di epatotossicità con elevazione degli enzimi epatici, a seguito della somministrazione di antipsicotici^{82 92}. Sebbene il significato e le implicazioni a lungo termine di tali alterazioni non sia chiaro, è opportuno ricordare che la combinazione di acido valproico ed antipsicotici, specie olanzapina, può aumentare i rischi di danno epatico con possibile steatosi o pancreatite⁹³.

Tutti gli antipsicotici possono indurre granulocitopenia, ma solo per clozapina sono stati segnalati casi di grave agranulocitosi: per tale farmaco, il rischio cumulativo di iniziale granulocitopenia è di circa il 13%, dell'1% per agranulocitosi; nel 48% dei casi, la risomministrazione di clozapina dopo iniziale sospensione può ri-indurre granulocitopenia⁹⁴.

Implicazioni cliniche e di ricerca

L'efficacia e la tollerabilità degli SGA nei bambini e negli adolescenti non può essere semplicemente ricavata dai dati sugli adulti senza sperimentazione diretta. Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi metodologicamente accurati sull'uso degli antipsicotici ed in particolare degli SGA nei disturbi psichiatrici ad esordio in età evolutiva.

Nel complesso tali studi, sebbene ancora insufficienti per definire nel dettaglio i profili clinici dei pazienti in vario grado responsivi, indicano che, sebbene utilizzabili prevalentemente *off-label*, nella pratica clinica possono essere particolarmente utili sia nella terapia dei disturbi psicotici che, soprattutto, di diversi disturbi non-psicotici. I limiti principali all'uso di questi farmaci, sia dal punto di vista autorizzativo da parte delle agenzie regolatorie, che da parte degli stessi clinici, sono costituiti principalmente dalla loro sicurezza d'uso, ancora oggetto di discussione.

Molti degli effetti indesiderati sono in genere relativamente modesti, facilmente prevedibili e gestibili, altri possono essere gravi e i loro effetti a lungo termine sono ancora in gran parte sconosciuti. Ad esempio non sono chiari i meccanismi con cui si possa instaurare la cosiddetta sindrome metabolica (almeno tre dei seguenti sintomi: obesità, ipertensione, iperglicemia, ipetrigliceridemia, bassi livelli di HDL lipoproteine), né esistono evidenze centrate di quali siano i suoi effetti a lungo termine. Sebbene sia ipotizzabile che fattori familiari, quali predisposizione per diabete di tipo 2 o per malattie cardiovascolari, fattori genetici (polimorfismi) personali, insieme a storia medica personale e fattori ambientali, quali la dieta e più in generale lo stile di vita, svolgano un ruolo importante, non è ancora chiaro come diversi, ma non tutti, gli antipsicotici, compresi alcuni SGA, possano indurre insulino-resistenza, obesità o diabete.

Per tali effetti indesiderati appare quindi cruciale identificare i meccanismi di rischio, identificarne possibili predittori, misurandone la modificabilità a seguito di opportune strategie. L'individuazione di verosimili fattori di rischio genetico potrebbe permettere un approccio individualizzato al paziente al fine di identificare il miglior farmaco per le sue caratteristiche cliniche. D'altra parte, sebbene sia comunemente riconosciuto che l'esordio in età evolutiva comporti una prognosi peggiore, non esistono a tutt'oggi sufficienti studi che dimostrino che le terapie farmacologiche, efficaci nei primi mesi di malattia, modifichino in termini positivi il decorso a lungo termine della patologia per cui sono prescritti. Tutto ciò, insieme al problema ancora aperto degli effetti di tali farmaci su sistemi neuronali ancora in sviluppo, rende estremamente complesso misurare il rapporto rischi/benefici a lungo termine.

Studi di comparazione diretta tra i diversi farma-

ci sono quindi fortemente auspicabili: oltre ai parametri classici di efficacia misurati mediante strumenti età-specifici, dotati di solide proprietà psicometriche, tali studi dovrebbero considerare anche approcci dimensionali, esperienza soggettiva del paziente, qualità della vita e preferenze dei familiari, la durata complessiva del trattamento e gli effetti delle riduzioni di dose o della eventuale sospensione del farmaco dopo anni di trattamento. Anche la raccolta degli eventi avversi dovrebbe avvenire mediante strumenti appropriati per l'età dei soggetti trattati.

In attesa di ciò, possibili strategie sono costituite dalla costruzione di ampi database (alcune migliaia di soggetti seguiti per diversi anni) sia naturalistici che prospettici, analizzando le caratteristiche cliniche dei pazienti e le loro modificazioni (curve di crescita, BMI, assetto lipidico, maturazione sessuale e sviluppo cognitivo, comparsa di disturbi del movimento, eventi cardiovascolari, diabete, disabilità, ospedalizzazioni etc.). In mancanza di tali informazioni, considerando che gli eventi avversi possono essere più facilmente prevedibili dell'effetto terapeutico e che le differenze tra i diversi composti sono maggiori per quanto riguarda gli effetti indesiderati rispetto alle differenze di efficacia, la scelta dello specifico trattamento dovrebbe essere guidata principalmente dal profilo di tollerabilità dei singoli antipsicotici.

Bibliografia

- 1 Olsson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. *National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotics*. Arch Gen Psychiatry 2006;63:679-85.
- 2 Aparasu RR, Bhatara V. *Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003-2004*. Curr Med Res Opin 2007;23:49-56.
- 3 Zito JM, Safer DJ, Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, et al. *A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2008;2:26.
- 4 Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong ICK. *Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom*. Pediatrics 2008;121:1002-9.
- 5 Domino ME, Swartz MS. *Who are the new users of antipsychotic medications?* Psychiatric Services 2008;59:507-14.
- 6 Kalverdiijk JJ, Tobi H, van den Berg PB, Buischool J, Wagenaar L, Minderaa RB, et al. *Use of antipsychot-*

- ic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv* 2008;59:554-60.
- 7 Spencer E, Kafantaris V, Padron-Gayol M, Rosenberg C, Campbell M. *Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress*. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:183-6.
 - 8 Toren P, Ratner S, Laor N, Weizman A. *Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents*. *Drugs Saf* 2004;27:1135-56.
 - 9 Lieberman JA, Perkins DO, Jarskog LF. *Neuroprotection: a therapeutic strategy to prevent deterioration associated with schizophrenia*. *CNS Spectr* 2007;12:1-13.
 - 10 Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. *Risperidone in children with autism and serious behavioral problems*. *N Engl J Med* 2002;347:314-21.
 - 11 Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism. *Treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months*. *Am J Psychiatry* 2005;162:1361-9.
 - 12 Treatment for Adolescents With Depression Study Team. *Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): rationale, design, and methods*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:531-42.
 - 13 The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents*. *N Engl J Med* 2001;344:1279-85.
 - 14 Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. *Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials*. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:104-20.
 - 15 Zuddas A, Iacolina MG, Anchisi L, Fois A, Melis GL, Di Martino A. *PDD associated behavioural disorders: neurobiology and therapeutic strategies*. In: Riva D, Bellugi U, Denckla M, editors. *Neurodevelopmental disorders*. Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext 2005, pp. 117-30.
 - 16 Di Martino A, Dickstein SG, Zuddas A, Castellanos FX. *Psychopharmacology of autism spectrum disorders*. In: Sibley DR, Hanin I, Kuhar M, Skolnick P, et al., editors. *Handbook of contemporary neuropharmacology*. Hoboken: John Wiley & Sons 2007, pp. 319-44.
 - 17 Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg ZW, Overall JE. *Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:835-43.
 - 18 Locascio JJ, Malone RP, Small AM, Kafantaris V, Ernst M, Lynch NS, et al. *Factors related to haloperidol response and dyskinesias in autistic children*. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:119-26.
 - 19 Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougale CJ. *Antipsychotics in the treatment of autism*. *J Clin Invest* 2008;118:6-14.
 - 20 McDougale CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. *A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:633-41.
 - 21 McDougale CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. *A double blind, placebo controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive compulsive disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
 - 22 Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. *Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders*. *Pediatrics* 2004;114:634-41.
 - 23 Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. *Risperidone in children with autism: randomized, placebo controlled, double blind study*. *J Child Neurol* 2006;21:450-5.
 - 24 Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. *Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:575-87.
 - 25 Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, et al. *A double blind placebo controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:541-8.
 - 26 McDougale CJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, et al. *Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology*. *Am J Psychiatry* 2005;162:1142-8.
 - 27 Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CE, Buitelaar JK, van Engeland H, et al. *Long term effects of Risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1137-44.
 - 28 Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. *Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:79-90.
 - 29 Biederman J, Newcorn J, Sprich S. *Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders*. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.
 - 30 Verhulst FC, Van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius

- MC. *The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:329-36.
- ³¹ Bauermeister JJ, Canino G, Bird H. *Epidemiology of disruptive behavior disorders*. Child Adolesc Psychiatr Clinics North Am 1994;3:177-94.
- ³² Robins LN. *Conduct disorder*. J Child Psychol Psychiatry 1991;32:193-212.
- ³³ Lahey BB, Applegate B, Barkley RA, Garfinkel B, McBurnett K, Kerdyk L, et al. *DSM-IV field trials for oppositional defiant disorder and conduct disorder in children and adolescents*. Am J Psychiatry 1994;151:1163-71.
- ³⁴ Lahey BB, Loeber R, Hart EL, Frick PJ, Applegate B, Zhang Q, et al. *Four-year longitudinal study of conduct disorder in boys: patterns and predictors of persistence*. J Abnorm Psychol 1995;104:83-93.
- ³⁵ Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Lapidula M. *Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up*. Am J Psychiatry 1998;155:493-8.
- ³⁶ Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS. *Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;15:27-39.
- ³⁷ Ipson J, Stein DJ. *Systematic review of pharmacotherapy of disruptive behavior disorders in children and adolescents*. Psychopharmacology 2007;191:127-40.
- ³⁸ Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Johnsrud MT, Rascati KL, Wilson JP, et al. *Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:548-56.
- ³⁹ Aman M, Buitelaar J, Smedt GD, Wapenaar R, Binder C. *Pharmacotherapy of disruptive behavior and item changes on a standardized rating scale: pooled analysis of risperidone effects in children with subaverage IQ*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005;15:220-32.
- ⁴⁰ Gracious BL, Findling RL. *Antipsychotic medications for children and adolescents*. Pediatr Ann 2001;30:138-45.
- ⁴¹ Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M. *Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:140-56.
- ⁴² Masi G, Milone A, Canepa G, Millepiedi S, Mucci M, Muratori F. *Olanzapine treatment in adolescents with severe conduct disorder*. Eur Psychiatry 2006;21:51-7.
- ⁴³ Remschmidt H, Theisen FM. *Schizophrenia and related disorders in children and adolescents*. J Neural Transm Suppl 2005;69:121-41.
- ⁴⁴ Gillberg C, Wahlström J, Forsman A, Hellgren L, Gillberg IC. *Teenage psychoses – epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods*. J Child Psychol Psychiatry 1986;27:87-98.
- ⁴⁵ Hafner H, Nowotny B. *Epidemiology of early-onset schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1995;245:80-92.
- ⁴⁶ Rapaport JL, Inoff-Germain G. *Update on childhood-onset schizophrenia*. Curr Psychiatry Rep 2000;2:410-5.
- ⁴⁷ Yang PC, Liu CY, Chiang SQ, Chen JY, Lin TS. *Comparison of adult manifestations of schizophrenia with onset before and after 15 years of age*. Acta Psychiatr Scand 1995;91:209-12.
- ⁴⁸ Correll CU, Carlson HE. *Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:771-91.
- ⁴⁹ Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. *A prospective, open label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:170-5.
- ⁵⁰ Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. *Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:1090-1097.
- ⁵¹ Haas M, Karcher K, Pandina GJ. *Treating disruptive behavior disorders with risperidone: a 1-year, open-label safety study in children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:337-45.
- ⁵² Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. *A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2008;165:1432-41.
- ⁵³ Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. *Double-blind comparison of antipsychotics in early onset schizophrenia and schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2008;165:1420-31.
- ⁵⁴ Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. *An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006;16:393-403.
- ⁵⁵ Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, et al. *Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:307-16.
- ⁵⁶ Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A,

- White T, et al. *A comparative pilot study of second generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia spectrum disorders.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:317-26.
- 57 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* N. Engl J Med 2005;353:1209-23.
- 58 Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. *National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth.* Arch Gen Psychiatry 2007;64:1032-9.
- 59 Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. *Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report.* Eur Neuropsychopharmacol 2008;18:787-93.
- 60 DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. *A doubleblind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1216-23.
- 61 DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. *A double blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:305-13.
- 62 Chang KD. *The use of atypical antipsychotics in pediatric bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2008;69:4-8.
- 63 Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. *A placebo controlled trial of risperidone in Tourette syndrome.* Neurology 2003;60:1130-5.
- 64 Sareen J, Kirshner A, Lander M, Kjernisted KD, Eleff MK, Reiss JP. *Do antipsychotics ameliorate or exacerbate obsessive compulsive disorder symptoms? A systematic review.* J Affect Disord 2004;82:167-74.
- 65 Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. *Refractory obsessive compulsive disorder: state of art treatment.* J Clin Psychiatry 2002;63: 20-9.
- 66 Brambilla F, Garcia CS, Fassino S, Daga GA, Favaro A, Santonastaso P, et al. *Olanzapine therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects.* Int Clin Psychopharmacol 2007;22:197-204.
- 67 Powers PS, Bannon Y, Eubanks R, McCormick T. *Quetiapine in anorexia nervosa patients: an open label outpatient pilot study.* Int J Eat Disord 2007;40:21-6.
- 68 Mobascher A, Mobascher J, Shlemper V, Winterer G, Malevani J. *Aripiprazole pharmacotherapy of borderline personality disorder.* Pharmacopsychiatry 2006;39:111-2.
- 69 Villeneuve E, Lemelin S. *Open label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target.* J Clin Psychiatry 2005;66:1298-303.
- 70 Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA, et al. *Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17:303-11.
- 71 American Diabetes Association, American Psychiatry Association. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes.* Diabetes Research 2004;27:596-601.
- 72 Safer DJ. *A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span.* J Clin Psychopharmacol 2004;24:429-36.
- 73 Pfeifer JC, Kowatch RA, DelBello MP. *The use of antipsychotics in children and adolescents with bipolar disorders.* Expert Opin Pharmacother 2007;8:2673-87.
- 74 Laita P, Cifuentes A, Doll A, Llorente C, Cortés I, Parellada M, et al. *Antipsychotic-related abnormal involuntary movements, and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents.* J Child Adolesc Psychopharmacology 2007;17:487-502.
- 75 Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. *Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics.* J Psychopharmacol 2008;22:56-62.
- 76 Fraguas D, Merchán-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, et al. *Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics.* J Clin Psychiatry 2008;69:1166-75.
- 77 Findling RL, Kusumakar V, Daneman D, Moshang T, Desmedt G, Binder C. *Prolactin levels during long-term risperidone treatment in children and adolescents.* J Clin Psychiatry 2003;64:1362-9.
- 78 Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougale CJ, Aman MG, Tierney E, et al. *Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism.* Biol Psychiatry 2007;61:545-50.
- 79 Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al. *Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents.* Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2006;15:177-206.
- 80 Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. *Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs.* Pediatrics 2002;110:e34.

- ⁸¹ Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A. *Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with sub-average IQs.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1026-36.
- ⁸² Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. *A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial.* Neuropsychopharmacol 2004;29:133-45.
- ⁸³ Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. *Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison.* Arch Gen Psychiatry 2006;63:721-30.
- ⁸⁴ Correll CU, Schenk EM. *Tardive dyskinesia and new antipsychotics.* Curr Opin Psychiatry 2008;21:151-6.
- ⁸⁵ Correll CU. *Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:9-20.
- ⁸⁶ Glassman AH, Bigger JT Jr. *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death.* Am J Psychiatry 2001;158:1774-82.
- ⁸⁷ Silke B, Campbell C, King DJ. *The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability.* J Psychopharmacol 2002;16:355-60.
- ⁸⁸ Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. *Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication.* Br J Psychiatry. 2001;179:167-71.
- ⁸⁹ Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, et al. *Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:292-9.
- ⁹⁰ Blair J, Scahill L, State M, Martin A. *Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:73-9.
- ⁹¹ Wehmeier PM, Schuler-Springorum M, Heiser P, Renschmidt H. *Chart review for potential features of myocarditis, pericarditis, and cardiomyopathy in children and adolescents treated with clozapine.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:267-71.
- ⁹² Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, Briguglia C, Grothe D. *Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:701-5.
- ⁹³ Gonzalez-Heydrich J, Raches D, Wilens TE, Leichter A, Mezzacappa E. *Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:1227-33.
- ⁹⁴ Gerbino-Rosen G, Roofeh D, Tompkins DA, Feryo D, Nusser L, Kranzler H, et al. *Hematological adverse events in clozapine-treated children and adolescents.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:1024-31.