

Aloperidolo decanoato e risperidone iniettabile a rilascio prolungato: esperienza soggettiva di pazienti schizofrenici ambulatoriali

Haloperidol decanoate and long-acting injectable risperidone: subjective experience of outpatients with schizophrenia

M. Dalmotto, E. Pirfo

Dipartimento di Salute Mentale "Giulio Maccacaro", ASL 2 Torino

Summary

Objectives

Aim of this study is to investigate patients' subjective experience related to depot neuroleptics treatment in schizophrenia and to compare outpatients treated with haloperidol decanoate to outpatients treated with long-acting risperidone.

Methods

Forty outpatients with chronic schizophrenia (age range 26-76) treated with haloperidol decanoate or long-acting risperidone for at least three months were evaluated through the Drug Attitude Inventory (DAI 10) and an open question concerning their subjective experience about treatment. General psychopathology was assessed by the SANS and the SAPS. Demographic data were collected.

Results

Most patients are 41-55 years-old, single and unemployed (Table I). There is a significant correlation (p

< 0.001) between total DAI score and score on the item 20 of the SAPS (delusions) (Table II). Data support a positive subjective experience of long-acting antipsychotic medication injected intramuscularly and the notion that patients prefer this treatment to the oral one. Patients treated with long-acting risperidone are younger ($p < 0.002$), experience less pain during injection, and show less negative attitudes than those treated with haloperidol (Fig. 1).

Conclusions

There is a possible superiority of risperidone long-acting in improving subjective experience of the treatment. Depot neuroleptic treatment should be initiated as a part of a comprehensive package of care that address patient's clinical, emotional, and social needs.

Key words

Subjective experience • Haloperidol decanoate • Long acting injectable risperidone

Riassunto

Obiettivi

Lo scopo di questa ricerca è di esaminare l'esperienza soggettiva di pazienti schizofrenici in relazione al trattamento neurolettico depot e di paragonare pazienti ambulatoriali trattati con aloperidolo decanoato con pazienti ambulatoriali trattati con risperidone iniettabile a rilascio prolungato.

Metodi

Quaranta pazienti ambulatoriali schizofrenici cronici (età 26-76 anni) trattati da almeno tre mesi con aloperidolo decanoato o con risperidone iniettabile a lunga durata d'azione sono stati valutati tramite la Drug Attitude Inventory (DAI 10) e un colloquio semistrutturato sull'esperienza soggettiva del trattamento. La psicopatologia generale è stata indagata tramite le scale SANS e SAPS. Sono stati raccolti i dati socio demografici.

Risultati

La maggior parte dei pazienti risultano tra i 41 e i 55 anni di età, single e disoccupati (Tab. I). Vi è una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra il punteggio totale della DAI e il punteggio della sottoscala SAPS 20 (deliri) (Tab. II). I dati indicano una positiva esperienza soggettiva riguardo i medicinali long acting somministrati intramuscolo e una preferenza dei pazienti per questo trattamento. I pazienti trattati con il risperidone a rilascio prolungato sono più giovani ($p < 0,002$), presentano meno dolore nella sede dell'iniezione e verbalizzano in minor numero un vissuto negativo rispetto a quelli trattati con aloperidolo decanoato (Fig. 1).

Conclusioni

Si evince una possibile superiorità del risperidone intramuscolo a rilascio prolungato nel migliorare l'esperienza soggettiva riguardo al trattamento.

Corrispondenza:

Marinella Dalmotto, via Servais 200/e/21, Torino, Italia • Tel. 011725500 • Fax 011740092 • E-mail: marinella.dalmotto@tiscali.it

La terapia con neurolettici depot dovrebbe essere fornita all'interno di un sistema di cura globale che tenga conto dei bisogni sia clinici sia emotivi e sociali del paziente.

Introduzione

Subito dopo l'immissione in commercio dei farmaci antipsicotici negli anni '50, i clinici riscontrarono che un certo numero dei loro pazienti, anche dopo poche dosi, sperimentavano uno stato soggettivo alterato; questo fenomeno, descritto in alcuni report, fu poco oggetto di attenzione nei decenni passati a causa del pregiudizio secondo cui i pazienti schizofrenici sono incapaci di esprimere in modo attendibile le loro sensazioni e il loro livello di soddisfazione¹.

Parecchi studi recenti dimostrano invece che anche i pazienti schizofrenici riferiscono i loro sentimenti, valori o atteggiamenti nei confronti dei medicinali in modo attendibile²⁻⁵.

L'atteggiamento soggettivo in rapporto al trattamento costituisce uno dei numerosi fattori implicati nella compliance degli schizofrenici⁶. I fattori legati alla malattia comprendono la comorbilità per abuso di sostanze stupefacenti, la severità dei sintomi, lo scarso insight, le alterazioni della memoria e uno stile di coping orientato alla negazione. I fattori legati al paziente sono l'atteggiamento soggettivo nei confronti del trattamento e un'anamnesi di non compliance farmacologica. I fattori sociali sono costituiti dallo stigma, dal costo del trattamento e dalla mancanza di supporto sociale⁷.

I neurolettici depot sono mirati a promuovere la compliance in pazienti con disturbi psichici cronici. Infatti, anche se i depot non sono in grado di eliminare la non compliance, possono prevenire la non compliance nascosta perché quest'ultima può essere immediatamente identificata⁸. Un altro vantaggio dei depot include un livello plasmatico di farmaco attivo più prevedibile e stabile grazie al profilo farmacocinetico e al bypass del processo di disattivazione epatica.

La migliore biodisponibilità e le regolari assunzioni di tali formulazioni possono maggiormente prevenire le ricadute⁹.

Tra gli svantaggi vengono annoverati, in minor misura con la formulazione acquosa del risperidone long acting⁹⁻¹¹, dolore e malessere nel sito di iniezione. La recente immissione in commercio del risperi-

Parole chiave

Esperienza soggettiva • Aloperidolo decanoato • Risperidone iniettabile a rilascio prolungato

done iniettabile a rilascio prolungato che associa i benefici di un neurolettico atipico (miglioramento dei sintomi negativi, affettivi e cognitivi) a quelli di una formulazione long acting, rappresenta una nuova opzione per il trattamento a lungo termine degli schizofrenici¹².

L'uso dei depot nella clinica è però ancora limitato: 5-20% dei pazienti ricoverati in U.S. ricevono depot comparati al 40-60% dei pazienti in Inghilterra. Questo perché parecchi psichiatri ritengono i depot efficaci come la terapia orale (91%) ma meno accettati dai pazienti^{13,14}. Tale atteggiamento dei clinici potrebbe, secondo l'ipotesi formulata da Jaeger e Rossler¹⁵, condurre ad un circolo vizioso per una scarsa propensione a fornire informazioni esaustive sulle formulazioni depot ai pazienti con effetto rinforzante sui pregiudizi di questi ultimi.

Nonostante l'attenzione data ai pro e ai contro dei farmaci depot, poche informazioni controllate sono disponibili sul punto di vista dei pazienti schizofrenici a cui vengono somministrati¹⁶.

Lo scopo di questo studio è di indagare l'esperienza soggettiva dei pazienti schizofrenici ambulatoriali riguardante gli antipsicotici depot e confrontare pazienti trattati con aloperidolo decanoato e pazienti trattati con risperidone long acting.

Materiali e metodi

Abbiamo reclutato, per uno studio di tipo osservazionale esplorativo, i pazienti in terapia depot, presso il CSM di Torino distretto1 facente parte del DSM "Giulio Maccacaro", nel periodo gennaio-febbraio 2009.

Lo studio era stato precedentemente approvato dal Comitato Etico di competenza territoriale essendo conforme alla Dichiarazione di Helsinki.

Gli psichiatri curanti dei pazienti hanno illustrato loro le modalità e le finalità dello studio ottenendo la firma del consenso informato eccetto che in due casi.

Dai 55 pazienti ambulatoriali in terapia depot sono stati inclusi nello studio 40 pazienti che rispondevano ai seguenti requisiti: diagnosi di schizofrenia a decorso cronico non in fase di esacerbazione acuta effettuata dagli psichiatri curanti tramite

*Structured Interview for DSM IV Axis I Disorder*¹⁷, terapia depot instaurata da almeno tre mesi.

Il campione così selezionato comprende 20 pazienti in terapia con aloperidolo decanoato e 20 in terapia con risperidone iniettabile long acting da almeno tre mesi, di età compresa tra i 26 e i 76 anni, con diagnosi di Asse I di schizofrenia cronica e codiagnosi in 5 casi di abuso di sostanze.

Il 60% dei pazienti arruolati nello studio partecipavano contemporaneamente a trattamenti risocializzanti riabilitativi nel centro diurno del Dipartimento e il 20% a psicoterapie di supporto o di tipo psicoeducazionale.

Un unico sperimentatore, non coinvolto nel reclutamento, ha raccolto i dati demografici del campione e somministrato le scale psicometriche.

L'atteggiamento soggettivo dei pazienti in rapporto al tipo di antipsicotico è stato valutato tramite *Drug Attitude Inventory* (DAI 10) e tramite un colloquio semistrutturato caratterizzato da una domanda aperta circa l'esperienza soggettiva del trattamento e da due domande specifiche; una sulla preferenza tra la terapia orale e quella depot e l'altra sulla sensazione dolorosa nella sede di iniezione.

Il DAI 10 è un resoconto autosomministrato con 10 voci vere e 10 voci false. Una risposta corretta agli item indicanti un atteggiamento positivo viene conteggiata come +1, una risposta scorretta come -1. Il punteggio finale è la somma dei valori positivi e negativi. Un punteggio totale positivo sta ad indicare una risposta soggettiva positiva, mentre un punteggio negativo sta ad indicarne una negativa¹⁸. Poiché il punteggio totale può quindi essere compreso tra -10 e +10, abbiamo considerato un punteggio totale da -10 a 0 come una cattiva esperienza soggettiva, un punteggio totale da +1 a +5 come una discreta esperienza soggettiva, e uno da +6 a +10 come buona esperienza soggettiva.

La psicopatologia è stata valutata con la SAPS (scala per la valutazione dei sintomi positivi) comprendente quattro subscale (punteggio 0-5) e con la SANS (scala per la valutazione dei sintomi negativi) con cinque subscale (punteggio 0-5); abbiamo considerato il punteggio totale nelle due scale e in ciascuna subscale¹⁹ (item 7 valutazione globale allucinazioni, item 20 deliri, item 25 comportamento bizzarro, item 34 disturbo formale del pensiero nella SAPS; item 8 valutazione globale appiattimento affettivo, item 13 alogia, item 17 apatia, item 22 anedonia, item 25 compromissione dell'attenzione nella SANS).

I valori ottenuti sono stati registrati in un data base e analizzati usando il programma *Statistical Package for Social Sciences SPSS* versione 12 per Windows.

Sono stati applicati: il test del chi quadrato di Pearson per indagare la significatività tra punteggio totale della DAI e quelli della SAPS, SANS e delle loro sottoscale, il test di ANOVA per le comparazioni tra i due gruppi di trattamento e il post hoc test Scheffer per la ricerca della significatività tra le fasce di età individuate in tali gruppi.

Risultati

La maggior parte dei 40 pazienti presenta un'età compresa tra i 41 e i 55 anni (55%, 22 pazienti), uno stato civile celibe/nubile (60%, 24 pazienti) e nella quasi totalità non svolge attualmente alcuna attività lavorativa (80%, 32 pazienti) con una maggioranza di disoccupati tra i pazienti in terapia con risperidone e di pensionati tra quelli in terapia con aloperidolo. L'età media di inizio malattia si situa tra i $28,55 \pm 5,83$ (Tab. I).

Per quanto riguarda la psicopatologia i punteggi totali della SANS sono superiori ($8,6 \pm 4,75$) a quelli della SAPS ($5 \pm 3,02$) indicando una prevalenza di sintomatologia negativa con oscillazioni tra valori bassi e valori moderati. I pazienti ambulatoriali schizofrenici cronici del campione non si trovavano quindi in una fase di esacerbazione acuta che richiede spesso il ricovero ospedaliero.

È stata riscontrata con il test del chi quadrato di Pearson una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra il punteggio totale della DAI e quello globale della sottoscala deliri della SAPS (item 20 della SAPS) (Tab. II).

Riguardo la comparazione tra i due gruppi trattati con aloperidolo decanoato o con risperidone long acting abbiamo trovato una differente distribuzione dell'età statisticamente significativa ($p < 0,002$) nell'intervallo tra i 26- 40 anni (0 vs. 20%) e tra i 56 e 70 anni (20 vs. 5%): i pazienti trattati con aloperidolo risultano pertanto più anziani (Fig. 1). Il gruppo dei pazienti trattato con aloperidolo decanoato riceve un dosaggio nella maggioranza dei casi di 100 mg/28 giorni, quello trattato con risperidone iniettabile long acting nella maggioranza dei casi di 37,5 mg/14 giorni.

L'atteggiamento soggettivo riguardo al trattamento è variamente rappresentato nel campione con prevalenza di tipo positivo moderato: si è rilevata la

TABELLA I.Caratteristiche socio-demografiche del campione. *Socio-demographic characteristics of the sample.*

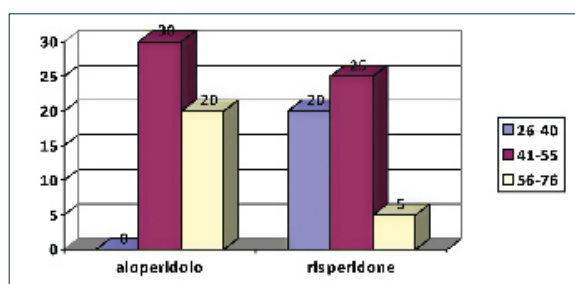
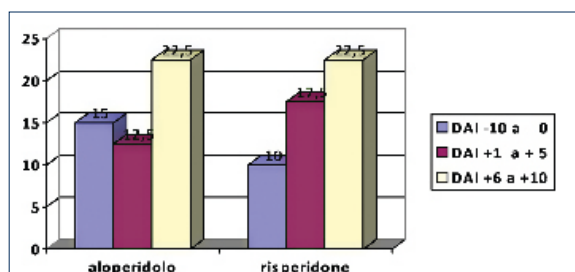
		N. 20 risperidone	N. 20 aloperidolo	N. 40 totale
Maschio/femmina		9/11	13/7	22/18
Età 26-40	N (%)	8 (40)	0 (0)	8 (20)
Età 41-55	N (%)	10 (50)	12 (60)	22 (55)
Età 56-70	N (%)	2 (10)	8 (40)	10 (25)
Single	N (%)	9 (45)	13 (65)	24 (60)
Sposati/e	N (%)	6 (30)	5 (25)	8 (20)
Divorziati/e	N (%)	3 (15)	2 (10)	6 (15)
Vedovi/e	N (%)	2 (10)	0 (0)	2 (5)
Disoccupati/e	N (%)	13 (65)	8 (40)	21 (52,5)
Pensionati/e	N (%)	2 (10)	9 (45)	11 (27,5)
Occupati/e	N (%)	5 (25)	3 (15)	8 (20)

TABELLA II.Correlazioni tra punteggio totale alla DAI, punteggio totale alla SANS e alla SAPS, punteggio alle subscale della SANS e SAPS. *Correlations between DAI total scores, SANS and SAPS total scores, and scores on SANS and SAPS subscales.*

SANS-SAPS	+ ,55	p < ,001
SANS-DAI	- ,30	p < ,005
SAPS-DAI	- ,34	p < ,005
SANS 22-DAI	- ,30	p < ,005
SANS 17-DAI	- ,34	p < ,005
SAPS 20-DAI	- ,55	p < ,001
* SAPS 20 subscale deliri p < 0,001.		

stessa percentuale di buon atteggiamento soggettivo con i due trattamenti associata ad una minore, ma non statisticamente significativa percentuale di sfavorevole atteggiamento soggettivo con il risperidone long acting (Fig. 2).

La maggior parte dei pazienti preferisce il trattamento long acting rispetto a quello orale (70%) senza alcuna differenza tra i pazienti trattati con aloperidolo e quelli trattati con risperidone. La preferenza rispetto alla terapia orale è accordata soprattutto da coloro che non provano dolore nella sede di iniezione (no dolore nel 40% dei casi con aloperidolo e 47,5 % dei casi con risperidone). Nonostante la rilevazione di un frequente buono

**FIGURE 1.**Fasce di età e trattamento. *Age ranges and treatment.***FIGURE 2.**DAI e trattamento. *DAI and treatment.*

o moderato atteggiamento soggettivo circa la metà dei pazienti hanno indicato come falsa la terza affermazione della DAI secondo cui l'assunzione dei farmaci avviene in base a una propria scelta. Un esplicito vissuto di coercizione viene però verbalizzato in un numero limitato di casi che risultano scarsamente disponibili in generale nei confronti del trattamento alla DAI. Maggiormente frequenti

risultano i vissuti positivi nei confronti della terapia depot con individuazione di un'azione tranquillizzante, una più facile gestione, un maggior contatto con il team curante. Alcuni pazienti riferiscono effetti collaterali come aumento di peso, tremori, rigidità che non determinano comunque un rifiuto della terapia.

Discussione

Nonostante le limitazioni legate all'assetto deficitario psicopatologico e relazionale, tutti i pazienti sono apparsi collaborativi quando li si è interrogati e si è prestata loro attenzione su come si sentivano con i trattamenti depot. In contrasto con quanto affermato da Larsen ⁶ le risposte non sono state brevi e frammentarie.

Il nostro studio ha confermato altre ricerche ^{2,6} che avevano evidenziato la preferenza dei pazienti per i depot somministrati rispetto alla precedente terapia orale. Le motivazioni addotte dai pazienti comprendono una maggiore facilità e regolarità nell'assunzione, un maggior contatto con il team curante.

Il nostro campione, seppure ancora numericamente piccolo, comprende, a differenza degli studi citati, tutta la popolazione del CSM che riceve depot, anche i pazienti che la stanno attuando e manifestano uno sfavorevole atteggiamento riguardo a tale formulazione. Tale situazione riflette la pratica attuale di un CSM con la conseguente riduzione di un limite proprio di ricerche sperimentali ²⁰.

Per quanto riguarda la comparazione tra il trattamento con aloperidolo decanoato e risperidone long acting il risperidone, recentemente in commercio, viene somministrato in modo statisticamente significativo ai pazienti più giovani, che riferiscono meno frequentemente dolore nella sede di iniezione rispetto all'aloperidolo. In accordo con la letteratura ²¹⁻²³ si è evidenziata una tendenza, anche se non statisticamente significativa per l'esiguità del campione, del risperidone nel diminuire l'esperienza soggettiva negativa del farmaco, legata probabilmente alla minor incidenza di effetti collaterali.

Alcuni pazienti, nonostante la buona esperienza soggettiva, hanno risposto che non si sottopongono alla terapia per loro scelta. Questo dato dovrebbe indurre, anche nel caso dei depot, a perseguire un approccio collaborativo con un graduale passaggio dal concetto di compliance a quello di allea-

za terapeutica ^{15,24,25}. Tale passaggio priverebbe i depot di valenze proiettive ponendoli come ambasciatori di realtà presso il paziente, immutabili nella loro presenza, che non reagisce agli attacchi e non perseguita ²⁶.

Conclusioni

In quest'ottica rivolta al paziente la migliore comprensione del vissuto potrebbe migliorare l'interazione medico paziente e quindi anche in generale la qualità dei servizi. In base a tale metodologia di indagine sta emergendo una possibile superiorità del risperidone iniettabile long acting rispetto all'aloperidolo decanoato.

Il trattamento con depot non può e non deve rappresentare una strategia per escludere il confronto con le dinamiche del paziente, specie quelle concernenti lo stesso rapporto di cura, ma piuttosto dovrebbe essere volto, come suggerito dai vissuti di alcuni pazienti, a una semplificazione della farmacoterapia e a una limitazione della sua pervasività all'interno di un progetto di presa in carico articolato.

Come infatti raccomandato nelle linee guida del *National Institute for Clinical Excellence* il trattamento con neurolettici, nei nostri servizi di salute mentale, dovrebbe essere fornito all'interno di un sistema di cura globale che tenga conto dei bisogni sia clinici, sia emotivi e sociali del paziente schizofrenico.

Bibliografia

- 1 Awad AG, Hogan TP, Voruganti LNP, et al. *Patients' subjective experiences on antipsychotic medications: implications for outcome and quality of life*. *Int Clin Psychopharmacology* 1995;10:123-32.
- 2 Pereira S., Pinto R. *A survey of attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication*. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:464-8.
- 3 Goldbeck R, Tomlinson S, Bouch J. *Patient's knowledge and views of their depot neuroleptic medication*. *Psychiatric Bull* 1999;23:467-70.
- 4 Walburn J, Gray K, Quaraishi S, et al. *Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication*. *Br J Psychiatry* 2001;179:300-7.
- 5 Rossi A, Stratta P, Arduini L. *La compliance al trattamento farmacologico con antipsicotici*. *Ital J Psychopathol* 2002;8:391-400.
- 6 Larsen EB, Gerlach J. *Subjective experience of treatment, side effects, mental state and quality of life in chronic schizophrenic out-patients treat-*

- ed with depot neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:381-8.
- 7 Citrome L. *Patient perspectives in the development and use of long acting anti psychotics in schizophrenia: focus on olanzapine long acting injection*. *Patients Prefer Adherence* 2009;3:345-55.
- 8 Keith SJ, Kane JM. *Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better?* *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-15.
- 9 McEvoy JP. *Risks versus benefits of different types of long acting injectable antipsychotics*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:15-8.
- 10 Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, et al. *Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy*. *Eur Neurosychopharmacol* 1998;8:55-66.
- 11 Chue P. *Long acting risperidone injection: efficacy, safety and cost effectiveness of the first long acting atypical antipsychotic*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:13-39.
- 12 Moller HJ. *Long acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia: clinical perspectives*. *Drugs* 2007;67:1541-66.
- 13 Patel MX, Nikolau V, David AS. *Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia*. *Psychol Med* 2003;33:83-9.
- 14 Patel MX, David AS. *Antipsychotic depot medication and attitudes of community psychiatric nurses*. *J Psychiatr Ment Nur* 2005;12:237-44.
- 15 Jaeger M, Rossler W. *Attitude towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists*. *Psych Researc* 2010;175:58-62.
- 16 Lasser RA, Bossie CA, Garabawi GM, et al. *Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotic experience significant improvement following treatment with long acting risperidone*. *Eur Psychiatry* 2004;19:219-25.
- 17 First BM, Spitzer RL, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorder (SCID I)*. Versione Italiana di Mazzi F, De Girolamo G, Lussetti M, et al. Firenze: Giunti Organizzazioni Speciali 2007.
- 18 Conti L. *Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria*. Tomo III. Firenze: SEE 1999, pp. 1661-5.
- 19 Conti L. *Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria*. Tomo I. Firenze: SEE 1999, pp. 359-64.
- 20 Concato J. *Observational versus experimental studies: what's the evidence for a hierarchy?* *J Neuro Rx* 2004;1:341-7.
- 21 Awad AG, Voruganti LNP. *New antipsychotic, compliance, quality of life and subjective tolerability- are patients better of?* *Canadian J Psychiatry* 2004;49:297-9.
- 22 Moller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, et al. *Efficacy and safety of direct transition to risperidone long acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies*. *International Clin Psychopharmacology* 2005;20:121-30.
- 23 Rocca P, Crivelli B, Marino F, et al. *Correlation of attitudes toward antipsychotic drugs with insight and objective psychopathology in schizophrenia*. *Comp Psychiatry* 2008;49:170-6.
- 24 National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal Guidance 43*. London: NICE 2002.
- 25 Niolu C, Siracusano A. *Discontinuità psicofarmacologica e aderenza*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2005.
- 26 Giannelli A, Rabboni M. *I neurolettici long acting nella terapia integrata delle psicosi*. Pisa: Pacini Editore 1997.