

# Dinamica del miglioramento nel trattamento a lungo termine della schizofrenia negativa con Clozapina: uno studio retrospettivo

## *Dynamic course of improvements during long-term treatment of negative schizophrenia with Clozapine: a retrospective study*

P. PANCHERI  
R. DELLE CHIAIE\*

III Clinica Psichiatrica,  
Università di Roma "La Sapienza";  
\* Istituto di Psicologia Clinica,  
Università di Siena

### Key words

*Clozapine • Schizophrenia • Long-term treatment • Negative symptoms • Global functioning*

Correspondence: Dr. Roberto Delle Chiaie, c/o Centro "KL Kahlbaum", via Cicerone 44, 00193 Roma  
Tel. +39 06 3210327  
Fax +39 06 3202679  
E-mail: r.dellechiaie@centrokahlbaum.it

### Summary

#### Objectives

*The greater efficacy of Clozapine, observed both in comparison to conventional antipsychotics and to other atypicals. While the superiority of this drug has been proved on positive symptoms of schizophrenia, it remains to be confirmed in the treatment of primary negative symptoms. Since a superior effect on positive symptoms may, in turn, reduce the intensity of secondary defectualization, this compound may prove useful in long-term treatment of this disorder, a treatment phase of extreme importance in the management of schizophrenia.*

*However, most of the available studies in this field have not been performed on periods of observation of adequate duration. Moreover, in these studies long-term treatment effects of Clozapine were not evaluated in patients with pure presentations of negative symptoms, but in samples with mixed presentations of schizophrenia, with both positive and negative symptoms.*

*As a last point, it is not yet clear if long-term treatment with Clozapine of negative schizophrenia could show different responses on global functioning in patients with a longer duration of illness, in comparison with patients with a shorter duration.*

*For these reasons, we performed this retrospective "chart review" study in a group of schizophrenic patients with prevalent negative symptoms, pharmacologically stabilized on clozapine therapy.*

#### Methods

*A pool of 122 patients with DSM-IV diagnosis of schizophrenia was selected (mean duration of illness 9.71 years). These patients were clinically stable and had prevalent negative symptoms. They had been on Clozapine for at least 6 months, as previous treatments did not respond completely. Patients were monitored every 3 months and each time, their levels of functioning in different areas (family, work, social) were evaluated. These data, reported in the clinical records, have been used in this retrospective chart review evaluation. For each patient every 3 months of treatment, it was possible to give a clinical judgement, so-called "global functioning index", on the basis of objective anchor points of evaluation. The level of global functioning, evaluated each time, was then compared with that of the previous visit. On the basis of this comparison, patients were judged as "very much improved" (+3), "improved" (+2), "slightly improved" (+1), "unchanged" (0), "slightly worsened" (-1), "worsened" (-2), "very much worsened" (-3). Since each evaluation was linked to the previous one, an assessment of patient's absolute psychopathological conditions was not performed, but of the dynamics of variations over time. The retrospective chart review was extended up to 72 months.*

*With reference to the duration of illness, the experimental sample was then subdivided in two subgroups of equal number (more or less of the illness duration median value: 9.5 years). Global functioning indexes were then compared among patients of these two subgroups.*

#### Results

*Global functioning index showed a continuous improvement over time, during entire duration of the 72 months of the observation period (Fig. 1). The comparison of the global functioning indexes between the two subgroups with different illness duration (Fig. 3) showed that from 27<sup>th</sup> to 33<sup>rd</sup> month of treatment, patients with longer illness*

*duration had significantly more pronounced improvements than those with shorter illness duration.*

### **Conclusions**

*Results of this study confirmed that in patients with stabilized chronic schizophrenia with prevalent negative symptoms, who responded poorly to previous treatments, Clozapine led to a continuous and progressive improvement of the levels of global functioning. The more pronounced improvements shown by patients with longer illness duration may indicate that Clozapine could be considered more specific in patients with more severe levels of defectualization.*

## **Introduzione**

Nella valutazione del decorso della malattia schizofrenica, molti studi controllati hanno dimostrato che, in assenza di trattamento attivo, la probabilità di ricadute successivamente all'esordio raggiunge percentuali molto elevate. Queste percentuali di rischio si riducono invece significativamente nei casi in cui i pazienti vengano avviati ad una terapia di mantenimento<sup>1</sup>. Secondo la maggior parte delle linee guida, dopo il periodo di stabilizzazione terapeutica che segue la prima fase attiva, la terapia ai dosaggi di mantenimento andrebbe protratta per almeno due anni. Nel caso di più riacutizzazioni il periodo di mantenimento andrebbe invece prolungato per almeno 5 anni<sup>2,3</sup>. Pertanto, per la gestione del paziente schizofrenico, una volta conclusasi la terapia di attacco per il trattamento delle manifestazioni acute, principalmente finalizzata al contenimento dei sintomi positivi, la fase successiva del mantenimento a lungo termine rappresenta un momento di estrema importanza nella terapia di questo disturbo.

La Clozapina, farmaco caratterizzato da un profilo farmacodinamico del tutto originale, presenta un'efficacia significativamente superiore, sia rispetto agli antipsicotici convenzionali, sia rispetto alle altre molecole del gruppo degli atipici<sup>4,5</sup>. Per questi motivi, per quanto il suo impiego sia gravato da una serie di *warning* secondari ai suoi potenziali effetti avversi di tipo ematologico, le agenzie regolatorie della maggior parte dei paesi occidentali ne hanno autorizzato la vendita con l'indicazione specifica della terapia delle forme di schizofrenia resistenti.

La superiore efficacia della Clozapina sulla sintomatologia di pazienti schizofrenici dimostratisi resistenti a precedenti trial con neurolettici convenzionali, è stata segnalata in numerosi studi, dato che ha ricevuto conferme anche in alcune meta-analisi in cui i risultati di queste indagini sono stati valutati in modo cumulativo<sup>6-8</sup>.

Questa superiorità di efficacia della Clozapina condiziona anche effetti positivi di ordine farmaco-economico nella gestione di questa tipologia di pazienti schizofrenici resistenti, caratterizzati da un'elevata frequenza di recidive. Questo tipo di vantaggio è stato misurato sia in riferimento alla riduzione della

spesa globale per la loro gestione sanitaria<sup>9</sup>, sia in riferimento alla minore durata complessiva dei loro soggiorni ospedale<sup>10</sup>.

Relativamente allo spettro di efficacia del farmaco sui sintomi della schizofrenia resistente, la superiorità della Clozapina rispetto agli altri antipsicotici è stata accertata con sicurezza sui sintomi positivi del disturbo (allucinazioni, deliri)<sup>11</sup>, mentre invece rimane ancora controversa una sua azione specifica sui sintomi negativi primari (quelli cioè non correlabili alla depressione o agli effetti secondari extra-piramidali)<sup>12</sup>. Secondo alcuni Autori<sup>13</sup> infatti, l'effetto della Clozapina sui sintomi negativi potrebbe essere secondario alla sua maggiore efficacia sui sintomi positivi o alla sua minore propensione a causare sintomi extra-piramidali. Questi ultimi invece, in quanto più frequenti nel corso di trattamenti con gli antipsicotici convenzionali, potrebbero favorire la comparsa di sintomi negativi secondari nel corso di terapie condotte con questi composti. In base a questo modello pertanto, la superiorità della Clozapina rispetto agli antipsicotici convenzionali sui sintomi negativi potrebbe essere più apparente che reale.

Occorre rilevare tuttavia che, per quanto il trattamento della sintomatologia negativa primaria richieda periodi di terapia piuttosto estesi<sup>14</sup>, nella maggior parte degli studi clinici, in cui è stata testata l'efficacia di vari antipsicotici in questo ambito, l'*assessment* è stato condotto lungo l'arco di periodi di osservazione più brevi di quelli che vengono normalmente considerati necessari nella pratica clinica.

Un altro aspetto controverso potrebbe essere rappresentato dal fatto che, nella totalità degli studi clinici condotti su schizofrenici trattati a lungo termine con Clozapina, sono stati studiati gli effetti del farmaco su pazienti con sintomatologia mista, cioè con quadro clinico non dominato in modo esclusivo dalla sintomatologia negativa ma frammisto a sintomi positivi<sup>15,16</sup>.

In ultimo, non è ancora stabilito con sufficiente chiarezza se la Clozapina evidenzia risposte più evidenti sul recupero del funzionamento globale se somministrata in pazienti con storia di malattia più breve, o se sia invece più efficace in quelli ammalati da più tempo. Per questi motivi è stato programmato questo studio di tipo osservazionale retrospettivo, condotto con la

tecniche della “*chart review*” su un gruppo di pazienti con *prevalente sintomatologia negativa*, da tempo farmacologicamente stabilizzata, in cui era stato deciso di iniziare un trattamento con Clozapina. Lo studio ha preso in considerazione un periodo di osservazione che, in modo retrospettivo, si estendeva fino a 72 mesi (6 anni). Scopo dello studio è stato quello di valutare l'andamento temporale del recupero di funzionamento globale nei pazienti in trattamento con Clozapina, ricercando la presenza di eventuali differenze tra pazienti con lunga durata di malattia e pazienti con durata più breve.

## Materiali e metodo

Lo studio è stato condotto con il metodo della valutazione retrospettiva di informazioni ricavate dalle cartelle cliniche.

### SOGGETTI SPERIMENTALI

È stata effettuata una selezione tra tutti i pazienti visitati dal 1993 al 2003 presso gli ambulatori della III Clinica Psichiatrica dell'Università di Roma “La Sapienza”. Nell'ambito delle cartelle cliniche di questo pool di pazienti, sono state selezionate, per essere valutate in questo studio, quelle dei soggetti che presentavano le seguenti caratteristiche cliniche:

1. diagnosi di schizofrenia secondo i criteri del DSM-IV;
2. quadro clinico stabilizzato (invarianza della sintomatologia da almeno 6 mesi);
3. fenomenica dominata da sintomi negativi;
4. passaggio a trattamento con Clozapina da antipsicotici convenzionali da almeno 6 mesi.

In base a questi criteri sono state selezionate le cartelle di un gruppo di 122 pazienti (73 maschi e 49 femmine). In tutti questi pazienti il trattamento con Clozapina era stato avviato in quanto trattamenti precedenti, condotti con antipsicotici convenzionali o con altri atipici, si erano rivelati di efficacia insoddisfacente. I pazienti valutati in questo studio assumevano la Clozapina come unico antipsicotico, gli unici altri farmaci assunti erano benzodiazepine a scopo ipnoinducente o stabilizzanti dell'umore (valproato, carbamazepina). L'età media nel gruppo corrispondeva a 29,87 anni, mentre l'età media di insorgenza dei sintomi di esordio della malattia corrispondeva a 20,16 anni. La durata media del periodo di malattia all'inizio del trattamento con Clozapina risultava pertanto di 9,71 anni.

Il dosaggio giornaliero di Clozapina è stato raggiunto attraverso una titolazione graduale e veniva aggiustato ad ogni controllo in base a valutazioni di tollerabilità ed efficacia. La dose giornaliera veniva assunta in due dosi frazionate (1/4 al mattino, 3/4 la sera).

## PROCEDURA SPERIMENTALE

### Chart review

Tutti i pazienti avevano ricevuto un controllo ogni tre mesi di trattamento, nel corso di ognuno dei quali il clinico aveva riportato in cartella informazioni relative alle variazioni del quadro clinico e del funzionamento nelle varie aree in cui questa funzione risultava esplorabile (area familiare, area lavorativa, area sociale).

Le cartelle cliniche dei pazienti così selezionati, sono state sottoposte ad una valutazione retrospettiva, basata sulla rielaborazione delle informazioni in esse contenute.

### Criteri di valutazione

In base alle informazioni riportate in cartella, in modo retrospettivo, per ognuno dei momenti di osservazione cadenzati ogni 3 mesi di cura, è stato elaborato un “indice di funzionamento globale”, ancorando il giudizio per l'attribuzione del punteggio sulla valutazione dei seguenti parametri:

- modalità di comunicazione e di rapporto interpersonale;
- reattività e modulazione affettiva;
- congruità e finalizzazione del comportamento;
- capacità di pianificazione;
- livello di attività scolastica e lavorativa;
- livello di funzionamento sociale;
- livello di attività ricreazionale.

Per ogni momento di osservazione, facendo riferimento alle condizioni registrate nel corso della visita antecedente, il giudizio clinico basato sui suddetti parametri veniva tradotto in uno dei seguenti possibili punteggi numerici:

- +3 – netto miglioramento;
- +2 – miglioramento;
- +1 – lieve miglioramento;
- 0 – nessuna variazione;
- 1 – lieve peggioramento;
- 2 – peggioramento;
- 3 – netto peggioramento.

Essendo ogni valutazione relativa al punto di osservazione precedente, ne consegue che non sono state valutate le condizioni psicopatologiche assolute ma la loro dinamica in funzione del tempo.

Tra le informazioni contenute all'interno della cartella, sono state prese in considerazione anche le informazioni relative ai diversi dosaggi di Clozapina assunti nel corso delle diverse fasi del periodo di osservazione.

I pazienti sono stati valutati lungo l'intero arco di tempo in cui erano stati sottoposti a osservazione clinica, con un'estensione che giungeva fino ad un massimo di 72 mesi. L'evoluzione dei punteggi di “*funzionamento globale*” corrispondenti ad ognuno dei differenti momenti di valutazione seriatà, collocato di

volta in volta a tre mesi di distanza dall'osservazione precedente, ha permesso di seguire l'andamento nel tempo degli effetti della terapia con Clozapina su questo parametro. È stato inoltre possibile porre tale valutazione in relazione al dosaggio medio di Clozapina assunto ad ognuno dei momenti sperimentali.

#### ANALISI DEI RISULTATI E METODO STATISTICO

I punteggi di funzionamento globale ottenuti ad ognuno dei momenti di valutazione seriatata sono stati plottati come sequenza di miglioramenti in funzione dell'osservazione precedente (Fig. 1).

Il campione sperimentale è stato successivamente suddiviso in due sottogruppi di uguale numerosità, in base al criterio della durata di malattia (al di sopra o al di sotto del valore di mediana della durata di malattia = 9,5 anni). L'andamento degli incrementi degli indici di funzionamento globale in funzione del tempo è stato posto a confronto tra i due sottogruppi così ottenuti (*t* test di Student).

Il livello di significatività prescelto è stato  $p < 0,005$ .

#### Risultati

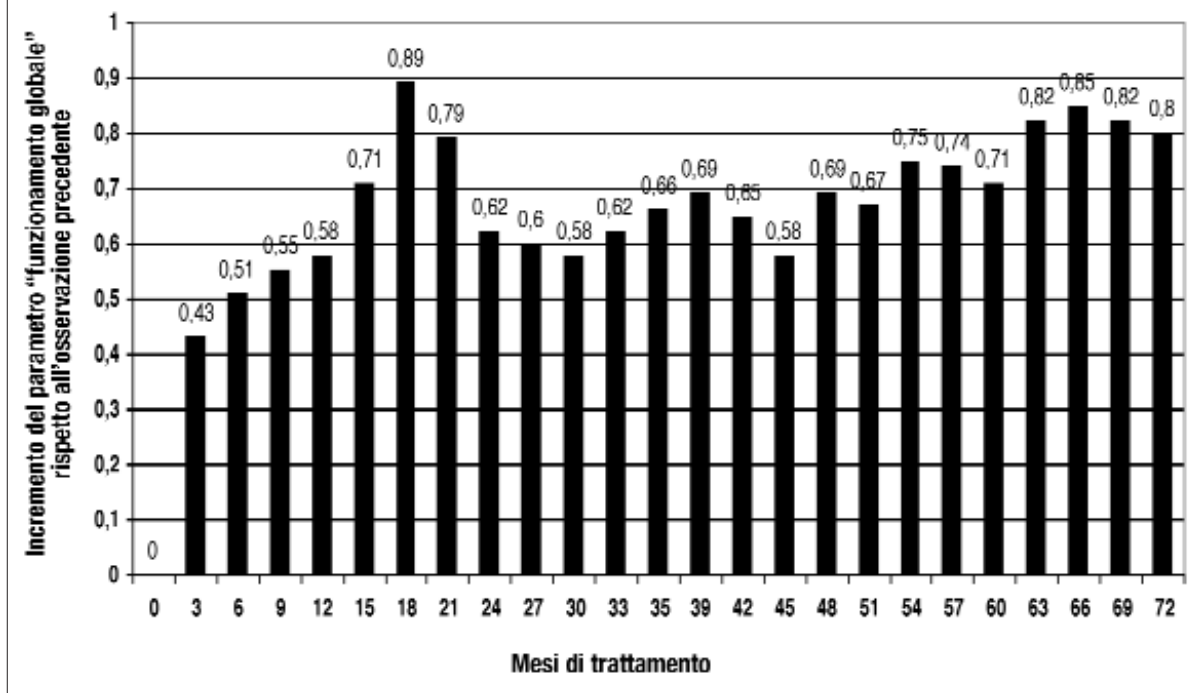
L'andamento dei punteggi dell'indice di funzionamento globale ha evidenziato una costanza nel tempo della dinamica del miglioramento relativo, valu-

tabile in funzione del valore riportato all'osservazione precedente per tutti i 72 mesi di durata del periodo di osservazione (Fig. 1).

Trattandosi di uno studio naturalistico retrospettivo, la popolazione sperimentale sottoposta a valutazione in questa indagine non ha una numerosità costante per ognuno dei momenti di osservazione. Infatti, a partire dal momento in cui sono state selezionate le cartelle dei pazienti in trattamento con Clozapina idonei all'inserimento nello studio, tutte le valutazioni sono state condotte retrospettivamente per un periodo della durata massima di 72 mesi. Le valutazioni risultavano distanziate temporalmente di 3 mesi l'una dall'altra. Pertanto, dal momento che il numero dei pazienti in trattamento da più mesi era meno ampio di quello dei pazienti che avevano iniziato il trattamento più di recente, ne consegue che la numerosità del campione studiato non è costante per tutti i momenti in cui sono state condotte le valutazioni seriate ed oscilla da un massimo di 122 pazienti (almeno 6 mesi di trattamento) ad un minimo di 45 pazienti (72 mesi di terapia continuativa). L'andamento della numerosità del campione per ognuno dei 25 momenti di osservazione cadenzati ogni 3 mesi, viene riportato in Tabella I.

Le dosi di Clozapina sono state titolate in modo progressivo con una dose media di partenza di 41,19 mg/die (*range* 25-50 mg/die) fino ad un do-

Fig. 1. Andamento degli indici di miglioramento globale in funzione del tempo. Osservazioni condotte sull'intero gruppo. Progress of the global improvement index scores over time. Observations in the whole group.



**Tab. I.** Numerosità del campione in funzione del periodo di valutazione. Samplesize during the different experimental periods.

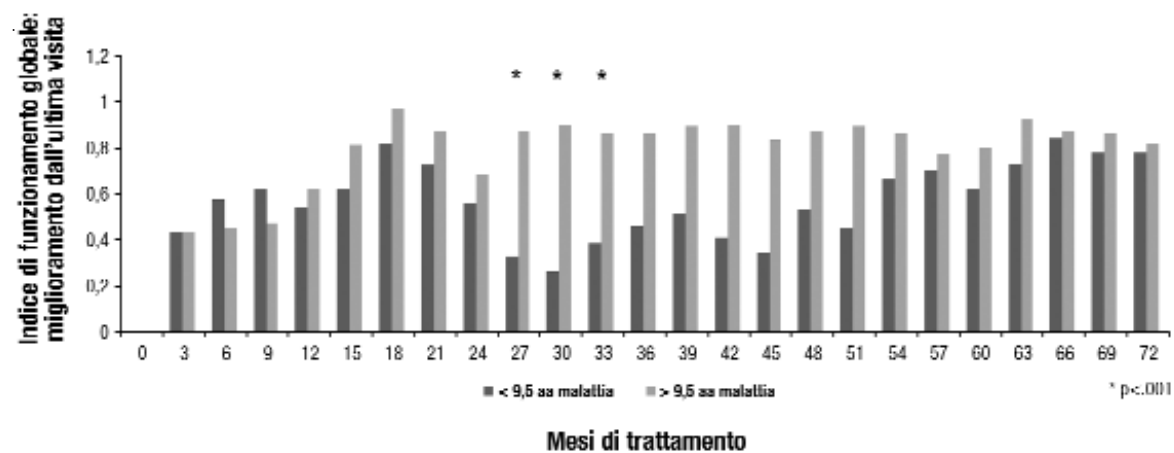
Momento di osservazione	Numerosità del campione
1° trimestre	122
2° trimestre	122
3° trimestre	121
4° trimestre	121
5° trimestre	121
6° trimestre	119
7° trimestre	119
8° trimestre	108
9° trimestre	84
10° trimestre	80
11° trimestre	78
12° trimestre	73
13° trimestre	72
14° trimestre	62
15° trimestre	62
16° trimestre	62
17° trimestre	57
18° trimestre	57
19° trimestre	53
20° trimestre	51
21° trimestre	51
22° trimestre	48
23° trimestre	45
24° trimestre	45

saggio giornaliero massimo di 496,67 mg/die, registrato in 69° settimana. Il dosaggio terapeutico medio è stato raggiunto nel corso del primo trimestre è mantenuto successivamente stabilizzato. Le variazioni delle dosi giornaliere nel corso dei 72 mesi del periodo di osservazione non sono risultate significative e non sono apparse correlate con le variazioni degli indici di funzionamento globale.

Il campione sperimentale è stato successivamente stratificato in due sottogruppi, suddividendolo in base al valore di mediana della variabile “anni di malattia” (9,5 anni). I due sottogruppi di pari numerosità così ottenuti, denominati rispettivamente “cronici” (anni di malattia > 9,5 anni) e “sub-cronici” (< 9,5 anni di malattia), sono stati posti a confronto relativamente ai punteggi dell’indice di funzionamento globale (miglioramento rispetto alla valutazione del trimestre precedente).

Il confronto delle curve dei punteggi dell’indice di funzionamento globale ha evidenziato che nei due sottogruppi il miglioramento procedeva in modo analogo fino al 24° mese di trattamento ma poi, dal 27° al 33°, nel gruppo dei pazienti con storia di malattia di maggior durata si rilevava un incremento dei punteggi dell’indice di funzionamento globale significativamente maggiore rispetto al gruppo dei pazienti con storia di malattia meno lunga (ANOVA  $p < 0,01$ ). Nel corso dei momenti di osservazione successivi le differenze tra i due gruppi perdevano la significatività e progressivamente tendevano nuovamente ad uniformarsi su valori simili (Fig. 2).

**Fig. 2.** Differenziazione dell’andamento degli indici di miglioramento del funzionamento globale tra i pazienti con durata di malattia più lunga e con durata di malattia più breve. Tra il 27° ed il 33° mese di terapia il miglioramento sul funzionamento globale evidenziato nei pazienti con durata di malattia > 9,5 (valore di mediana), è risultato significativamente superiore di quello individuato nei pazienti con durata di malattia < 9,5. Different courses for the global functioning index scores in the two subgroups obtained subdividing the experimental sample according to the median value of duration of illness (above or below 9,5 years). From 27<sup>th</sup> to 33<sup>rd</sup> month of therapy, patients with longer duration of illness showed significantly more pronounced improvements on global functioning than those shown by patients with shorter duration of illness.





## Discussione

Pur valutando con particolare cautela i risultati di questo studio, in quanto basati su un metodo di rilevazione dei dati di tipo retrospettivo, essi presentano comunque alcuni elementi di interesse.

Il dato fondamentale di questo studio è rappresentato dal fatto che, in pazienti con schizofrenia cronica con quadro clinico stabilizzato a prevalente espressione di sintomi negativi primari e farmacoresistenti a precedenti trattamenti, il trattamento con Clozapina ha mostrato di indurre una tendenza al miglioramento del *funzionamento globale*. Ciò è in accordo con i dati della letteratura<sup>17,18</sup>.

Va sottolineato che i risultati dello studio hanno messo in evidenza la continuità progressiva del miglioramento, che è apparsa stabile nel tempo a prescindere dalla gravità obiettiva del quadro clinico. Per via di questa progressione presente per l'intera durata del periodo di osservazione, il trattamento con Clozapina non sembra mostrare il fenomeno della stabilizzazione dopo il miglioramento iniziale, così come invece generalmente si rileva con altri trattamenti (miglioramento fino al quarto mese seguito da successiva stabilizzazione su un *plateau* di risposta)<sup>19</sup>.

Pur essendo disponibili altri studi sull'efficacia della Clozapina condotti su periodi di follow-up particolarmente estesi, da un confronto con gli altri articoli pubblicati su questo analogo argomento, emergono comunque alcune differenze, relative sia al metodo che ai risultati<sup>20,21</sup>.

Relativamente al *metodo* la prima di queste differenze consiste nel fatto che, contrariamente agli altri studi retrospettivi o prospettici in cui l'efficacia della Clozapina è stata valutata nel corso di periodi di osservazione piuttosto estesi, i pazienti valutati in questo studio non manifestavano sintomi misti ma prevalentemente sintomi negativi. Questo implica che le informazioni ottenute in questa indagine siano riferibili ad un campione di pazienti con quadro clinico notevolmente omogeneo.

Inoltre, poiché la valutazione di efficacia non è stata ancorata su parametri sintomatologici ma su quello maggiormente operativo della valutazione del *funzionamento globale*, questo rende i risultati di questo studio più immediatamente traslabili alla routine clinica. Va rilevato che il miglioramento medio riscontrato ad ogni valutazione successiva è risultato  $< 1$  nella scala clinica da noi utilizzata e quindi è un risultato di entità lieve. Ma va anche sottolineata l'importanza di una sommatoria di lievi miglioramenti protratti nel tempo ai fini del recupero del funzionamento globale dei pazienti affetti da schizofrenia.

La durata del periodo di osservazione particolarmente estesa esclude la possibilità che i miglioramenti osservati sulla sintomatologia negativa potessero dipendere dal decadimento della sintomatologia nega-

tiva secondaria che normalmente si rileva in seguito alla sospensione dell'assunzione degli antipsicotici convenzionali precedentemente assunti.

È ipotizzabile inoltre che il miglioramento possa continuare anche oltre questo limite temporale, rendendo così ragione dei casi descritti in letteratura e di non insolito riscontro clinico di completa remissione del quadro clinico, a prescindere dalla gravità iniziale<sup>22</sup>. Il dato della continuità di miglioramento del funzionamento globale è probabilmente alla base di osservazioni effettuate anche in altri studi in cui sono stati indagati gli effetti della Clozapina nel corso di periodi di osservazione molto lunghi. Ad esempio Lindsrom<sup>23</sup>, al termine di una valutazione che si estendeva retrospettivamente fino a 13 anni, ha rilevato che la percentuale di pazienti con un impiego stabile appariva significativamente più elevata tra i pazienti in terapia con Clozapina, rispetto a quanto era rilevabile tra coloro in trattamento con altri antipsicotici.

I dati di questi studi non consentono tuttavia di escludere in modo assoluto la possibilità che questi effetti sul recupero di funzionamento globale rilevabili nel periodo a lungo termine in seguito all'impiego di Clozapina, non siano conseguenti ad un'azione diretta del farmaco sui sintomi negativi primari, ma possano invece dipendere, come ipotizzato da alcuni<sup>11</sup> da una maggiore efficacia del farmaco nel prevenire le potenziali riacutizzazioni dei sintomi positivi. Questo effetto, in via secondaria, potrebbe essere a sua volta in grado di condizionare una maggiore stabilità sintomatologica del quadro clinico ed un conseguente più netto recupero funzionale.

La differenziazione dell'andamento dei punteggi dell'indice di funzionamento globale nei due sottogruppi, ottenuti dalla stratificazione del campione in base alla mediana degli anni di malattia ( $> 9,5$  anni *vs.*  $< 9,5$  anni), si presta inoltre ad alcune considerazioni ulteriori.

Infatti, per quanto in entrambi i sottogruppi sia stata rilevata una continuità di *miglioramento del funzionamento globale*, indipendentemente dai livelli assoluti di tale parametro, l'entità del miglioramento rispetto ai livelli registrati nel corso della visita antecedente è parsa differenziare in modo significativo i pazienti con storia di malattia più lunga rispetto a quelli con storia di malattia più breve. La differenziazione individuata consiste nella tendenza ad esibire miglioramenti significativamente più marcati rispetto alla visita precedente, tra il 27° ed il 33° mese di osservazione nel sottogruppo dei pazienti con storia di malattia più lunga. L'andamento del parametro nei due sottogruppi si collocava invece su livelli molto simili fino al 24° mese di osservazione e successivamente, a partire dal 48° mese di trattamento, i sottogruppi tendevano nuovamente ad evidenziare indici di miglioramento di entità comparabile.

È possibile che questa rilevazione, solo apparentemente, contrasti con i dati pubblicati in studi precedenti<sup>20</sup>. Infatti, in uno studio precedente<sup>21</sup>, tra i parametri in grado di indicare una risposta maggiormente incisiva della Clozapina nel trattamento della schizofrenia, si era visto che il fattore “durata di malattia” appariva predittivo di una migliore risposta tra i pazienti ammalati da meno anni (cut-off di risposta collocabile a  $\pm 9$  anni di malattia). Questo dato tuttavia era riferibile ad una popolazione meno omogenea di pazienti ed era basato sulla valutazione della risposta sintomatologica piuttosto che su quello del miglioramento dell’*indice di funzionamento globale*. Nel nostro studio invece non è stata effettuata una misurazione “oggettiva” della riduzione di intensità dei sintomi, mentre ci si è basati piuttosto sul concetto “relativo” della misurazione del miglioramento del funzionamento globale, rispetto al livello rilevato nel corso della visita precedente.

Pertanto la dissociazione tra i due sottogruppi delle curve degli indici di miglioramento del funzionamento globale, individuata tra la 27° e la 33° settimana di trattamento, non deve essere considerata come indicativa del fatto che in corrispondenza di questi momenti di osservazione i pazienti con maggiore durata di malattia avessero livelli di gravità di malattia meno severi. La differenza da noi individuata a favore dei pazienti con durata di malattia maggiore è invece ri-

feribile esclusivamente al concetto non assoluto, ma relativo, di quanto fosse migliorato l’indice di funzionamento globale rispetto alla visita antecedente.

Il limite principale di questo studio consiste fondamentalmente nel disegno sperimentale retrospettivo, effettuato con valutazioni basate sul metodo della *chart review*. Questa pecca metodologica è tuttavia difficilmente eludibile nei casi in cui vengano presi in considerazione periodi di osservazione di così lunga durata. Tra le problematiche degli studi condotti con questa metodica il principale è rappresentato dal mancato impiego di scale di valutazione standardizzate nella rilevazione dei dati. Dal momento che negli studi di *chart review* le informazioni vengono dedotte dalle annotazioni riportate in cartella, è evidente inoltre che queste possono essere state condizionate dalle attese del clinico. Nel momento in cui passava da un trattamento tradizionale a quello con Clozapina, notoriamente più efficace nella schizofrenia resistente, il recupero di queste informazioni da parte dello sperimentatore può pertanto essere stato gravato dal rischio di un difetto di interpretazione. Inoltre, nel nostro studio non è stata considerata la percentuale di *drop-out* per intolleranza/inefficacia.

Pur con le dovute cautele riteniamo tuttavia che i dati rilevati in questo studio possano comunque rivelarsi utili per chiarire alcune peculiarità della Clozapina nel trattamento a lungo termine della schizofrenia.

## Bibliografia

- 1 Tandon R. *Pharmacologic treatment of schizophrenia: current status and future trends*. *Curr Psychosis Ther Rep* 2006;4:40-9.
- 2 Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. *Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison*. *Br J Psychiatry* 2005;187:248-55.
- 3 *SOPSI: linee guida per la farmacoterapia della schizofrenia*. *Giorn It Psicopat* 2000;6(Suppl 1):1-50.
- 4 Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. *Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1994;151:20-6.
- 5 McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. *Effectiveness of clozapine vs. olanzapine, quetiapine and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment*. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
- 6 Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. *Evidence of clozapine’s effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Am J Psychiatry* 1999;156:990-9.
- 7 Davis JM, Chen N, Glick ID. *A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
- 8 Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. *Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials*. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
- 9 Oh PI, Iskredjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. *Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment resistant schizophrenia: a cost utility analysis*. *Can J Clin Psychopharmacol* 2002;9:129-53.
- 10 Ahn YM, Chang JS, Kim Y, Lee KY, Kim JH, Kim SC, et al. *Reduction in hospital stay of chronic schizophrenic patients after long-term clozapine treatment*. *Int J Clin Psychopharmacol* 2005;20:157-61.
- 11 Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick Ball P, Carpenter WT. *Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome*. *Am J Psychiatry* 1998;155:751-60.
- 12 Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, et al. *Impact of Clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1999;156:88-93.
- 13 Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. *Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1996;153:1507-8.
- 14 Carpenter WT, Heinrichs DW, Waiman AMI. *Deficit and non-deficit forms in schizophrenia: the concept*. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-83.

- <sup>15</sup> Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, et al. *Clozapine in treatment resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48 month follow-up study*. J Clin Psychiatry 2003;64:451-8.
- <sup>16</sup> Lindstrom LH. *A retrospective study on the long term efficacy of clozapine in 96 schizophrenic and schizoaffective patients during a 13 year period*. Psychopathology 1989;99(Suppl):S84-6.
- <sup>17</sup> Manschreck TC, Redmond DA, Candela SF, Maher BA. *Effects of Clozapine on psychiatric symptoms, cognition and functional outcome in schizophrenia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999;11:41-489.
- <sup>18</sup> Meltzer HY, Park S, Kessler R. *Cognition, schizophrenia and the atypical antipsychotic drugs*. Proc Nat Acad Sci 1999;96:13591-3.
- <sup>19</sup> Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane J. *Early onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended*. Biol Psychiatry 2005;57:1543-9.
- <sup>20</sup> Pancheri P. *Fattori predittivi della risposta favorevole al trattamento della schizofrenia con clozapina*. Giorn Ital Psicopat 1996;3:289-300.
- <sup>21</sup> Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymansky S, Johns C, Haward A, et al. *Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome*. Am J Psychiatry 1994;151:1744-52.
- <sup>22</sup> Meltzer HY. *Multiple outcome criteria in schizophrenia: an overview of outcome with clozapine*. Eur Psychiatry 1995;10(Suppl 1):579-91.
- <sup>23</sup> Lindstrom LH. *The effect of long term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years*. Acta Psychiatr Scand 1988;77:524-9.