



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Dottorato di Ricerca in Farmacologia Clinica e Sperimentale  
XXVII Ciclo  
Coordinatore: Dott.ssa Franca Marino

**DISTURBO BIPOLARE E ASENAPINA:  
EFFICACIA CLINICA E INCIDENZA DI EFFETTI  
COLLATERALI**

Docente guida:  
Chiar.mo Prof. SIMONE VENDER

Tesi di Dottorato di:  
VECCHI FRANCESCA ALESSANDRA  
Matricola 607413

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

# SOMMARIO

<b>SOMMARIO .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
<b>IL DISTURBO BIPOLARE.....</b>	<b>8</b>
<b>ASENAPINA NEL DISTURBO BIPOLARE.....</b>	<b>22</b>
<b>PROGETTO SPERIMENTALE.....</b>	<b>37</b>
SCOPO DEL PROGETTO .....	37
PARTE IA: LO STUDIO OSTER.....	39
<i>Materiali e metodi</i> .....	39
<i>Risultati</i> .....	45
<i>Criticità e Discussione</i> .....	52
PARTE IIA: USO DI ASENAPINA NELLA PRATICA CLINICA ED EFFETTI COLLATERALI .....	56
<i>Materiali e metodi</i> .....	56
<i>Risultati</i> .....	58
<i>Criticità e discussione</i> .....	61
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>66</b>
<b>ALLEGATI .....</b>	<b>69</b>
SCHEDA PRIMA VISITA (T0) .....	69
YMRS.....	72
MADRS.....	74
FAST.....	76
CGI-BP .....	78
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>79</b>



## INTRODUZIONE

L'introduzione di farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA) nel trattamento della Schizofrenia e di altri disturbi psicotici quali il Disturbo Bipolare ha indubbiamente apportato un profondo miglioramento nella qualità della vita di molti pazienti.

Le attuali linee guida internazionali concordano nel ritenerli i composti di prima scelta nel trattamento di pazienti cui viene posta per la prima volta diagnosi di psicosi. A differenza degli antipsicotici di prima generazione -imputati di effetti collaterali più evidenti e stigmatizzanti quali i sintomi extrapiramidali-, gli SGA si stanno via via sempre più distinguendo per l'aumentata incidenza di effetti collaterali di tipo sia metabolico che endocrinologico.

Sono oramai numerosi gli studi di letteratura che provano l'azione degli SGA nel determinare un significativo aumento dell'incidenza di diabete, obesità e altri disturbi metabolici quali dislipidemie (aumento del colesterolo LDL e dei livelli di trigliceridi, diminuzione del colesterolo HDL) e iperprolattinemia. Tali effetti indesiderati, tra i quali i più rilevanti risultano essere la sindrome metabolica e le sue conseguenze cardiovascolari, rappresentano per la società uno dei maggiori fattori incidenti sulla qualità di vita collettiva.

Ai farmaci antipsicotici finora disponibili -sia i neurolettici classici, di cui l'Aloperidolo rappresenta il capostipite, che gli antipsicotici atipici, che comprendono principalmente Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidone, Aripiprazolo, Ziprasidone- si è di recente aggiunta una nuova molecola, l'Asenapina.



Sviluppata originariamente da Organon, Asenapina era inizialmente chiamata ORG 52222.

L'Asenapina rappresenta il principio attivo di Sycrest®, marchio registrato da Lundbeck SpA.

Si tratta di una polvere bianca o biancastra non igroscopica e leggermente solubile in acqua. La sua costante di dissociazione è pari a 8,6 (base protonata).

Il nome chimico del maleato di Asenapina è (3aR,12bR)-rel-5-cloro-2,3,3a,12b-tetraidro-2-metil1Hdibenzo[2,3:6,7]ossepina[4,5-c]pirrolo-(2Z)-2-butenedioato (1:1).

La formula molecolare è  $C_{17}H_{16}ClNO.C_4H_4O_4$  con massa molecolare pari a 401,84.

L'Asenapina, oggetto appunto dello studio, presenta come tutti i farmaci della sua classe un'azione sia sui recettori dopaminergici che serotoninergici. Deve infatti la sua azione antipsicotica principalmente all'attività antagonista sui recettori D2 e 5-HT<sub>2A</sub>, oltre a quella sui recettori 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, sui recettori dopaminergici D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> e sui recettori  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ -adrenergici e quelli istaminergici H<sub>1</sub>. L'affinità per i recettori H<sub>2</sub> è risultata moderata, bassa quella per i recettori  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , H<sub>3</sub> e 5-HT<sub>3</sub> e nulla per i recettori muscarinici.

Tale profilo recettoriale rende ragione dell'approvazione data dall'FDA per cui l'Asenapina viene negli Stati Uniti utilizzata con indicazione terapeutica sia per Disturbo Bipolare che per Schizofrenia. In Europa invece è stata finora introdotta in commercio con l'unica indicazione per "*episodi maniacali da moderati a severi associati a Disturbo Bipolare di tipo I negli adulti*".

La molecola è stata studiata originariamente in Europa e Giappone nelle formulazioni orale e intravenosa ma, a causa della scarsa biodisponibilità e

dell'elevato metabolismo di primo passaggio della forma per os, è stato in seguito sviluppato il preparato sublinguale. Questa formulazione (lo sviluppo della quale è iniziato nel 1996 per il trattamento della Schizofrenia e nel 2004 per il trattamento del Disturbo Bipolare) consente un rapido assorbimento del principio attivo con un picco di concentrazione plasmatica tra 0,5 e 1,5 ore e una moderata biodisponibilità (35%).

La dimostrazione di efficacia della molecola anche nella Schizofrenia, come dimostrato dalla sua indicazione terapeutica negli Stati Uniti, rende ragione dell'utilizzo off-label anche in Europa, seppure in casi selezionati e non responsivi ad altre terapie antipsicotiche.

Oltre alla correlazione con la maggiore incidenza di diabete, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, aumento ponderale, iperprolattinemia, gli studi più recenti sottolineano il riscontro di anomalie elettrocardiografiche quali l'allungamento dell'intervallo QT e del valore di QTc connessi in modo statisticamente significativo all'assunzione sia di antipsicotici classici che di quelli atipici.

Sebbene meno marcati che nella somministrazione di antipsicotici di prima generazione, gli SGA presentano infine tra gli effetti collaterali sintomi extrapiramidali quali distonia, acatisia, discinesia, parkinsonismo.

Questo studio, che partendo dall'analisi dei fattori predettivi del Disturbo Bipolare focalizza l'attenzione su Asenapina, si propone quindi di indagare i sopraelencati possibili effetti collaterali, già ben noti e accertati per tutti gli altri farmaci della stessa categoria (Risperidone, Olanzapina, Quetiapina, Clozapina, Aripiprazolo), ma ancora poco studiati in vivo su pazienti bipolari che assumono questa molecola.

Per quanto concerne la letteratura scientifica in particolare Asenapina contro placebo sottolinea negli studi a breve termine (3 settimane) gli eventi avversi osservati con frequenza maggiore del 5% sono stati i seguenti: sedazione (13,7% contro 3,9%), capogiri (11,1% contro 3,0%), sonnolenza 10,3% contro 2,5%). Aumenti ponderali statisticamente significativi ( $\geq 7\%$ ) si sono verificati nel 6,5% dei pazienti con Asenapina contro lo 0,6% del placebo. L'evento avverso associato a EPS riferito da più del 5% dei pazienti risulta essere l'acatisia (5,4%) sebbene alle scale di valutazione non siano emerse differenze statisticamente significative di incidenza di acatisia in pazienti trattati con Asenapina rispetto a placebo. (*McIntyre RS, Choen M, Zhao J*).

Per quanto concerne i parametri metabolici a breve termine non sono state osservate alterazioni statisticamente significative né dei valori di laboratorio né dei parametri vitali sia nell'osservazione a breve che a medio e lungo termine.

Negli studi a medio termine (9 settimane) la frequenza di eventi avversi con Asenapina pare essere pressoché sovrapponibile a placebo e inferiore a Olanzapina (76,6% placebo/Asenapina, 76,8% Asenapina, 77,7% Olanzapina). Sintomi quali sedazione, capogiri, insonnia, mal di testa e sonnolenza sono stati gli eventi avversi più frequenti. La percentuale di pazienti che ha riferito incremento di peso clinicamente significativo a 12 settimane in letteratura compare inferiore per Asenapina (18,8%) rispetto a Olanzapina (30%), mentre nel trattamento a lungo termine (40 settimane) incrementi  $\geq 7\%$  del peso corporeo sono rilevabili nel 39,2% dei pazienti con Asenapina contro il 55,1% di quelli in trattamento con Olanzapina. (*McIntyre RS, Choen M, Zhao J*).

## **IL DISTURBO BIPOLARE**

Gli attuali sistemi nosografici internazionali hanno sottolineato la separazione tra disturbi depressivi e disturbi bipolari.

Il Disturbo Bipolare infatti è per definizione caratterizzato da un'alternanza fra le due condizioni contro-polari dell'attività psichica, il suo eccitamento (mania) e al rovescio la sua inibizione. I periodi intercritici possono caratterizzarsi per la condizione di eutimia e buon funzionamento.

Le modalità con le quali le fasi di depressione o innalzamento del tono dell'umore si manifestano determinano la distinzione tra il Disturbo Bipolare di I tipo, il Disturbo Bipolare di II tipo, il Disturbo **Ciclotimico** e il Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato.

Nell'ICD-10 all'interno della categoria definita episodio maniacale (F30) vengono individuati tre livelli di esaltazione del tono dell'umore e di incremento dell'attività fisica e psichica:

F30.0 Ipomania

F30.1 Mania senza sintomi psicotici

F30.1 Mania con sintomi psicotici

.20 Con sintomi psicotici congrui all'umore

.21 Con sintomi psicotici incongrui all'umore

F30.8 Episodio maniacale di altro tipo

F30.9 Episodio maniacale non specificato

Le suddette diagnosi presuppongono la presenza esclusiva di esaltazione del tono dell'umore. Al contrario la presenza di episodi depressivi antecedenti o successivi determina che il disturbo venga classificato come sindrome affettiva bipolare (F31).

Dal DSM-IV-TR l'episodio maniaco è definito come:

A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo od irritabile, della durata di almeno una settimana (o di qualsiasi durata se è necessaria l'ospedalizzazione).

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore, tre (o più) dei seguenti sintomi sono stati persistenti e presenti a un livello significativo (quattro se l'umore è solo irritabile):

1. autostima ipertrofica o grandiosità;
2. diminuito bisogno di sonno (ad es. si sente riposato dopo solo 3 ore di sonno);
3. maggiore loquacità del solito, continua spinta a parlare;
4. fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente;
5. distraibilità (l'attenzione è facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti);
6. aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria;
7. coinvolgimento in attività ludiche che hanno un alto potenziale di danno (per es., eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconveniente, investimenti in affari avventati).

C. I sintomi non soddisfano i criteri per l'episodio misto.

D. L'alterazione dell'umore è tale da compromettere il funzionamento lavorativo o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.

E. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga di abuso, un farmaco o altro trattamento) o di una condizione medica generale (per es. ipertiroidismo).

Per quanto concerne invece l'Episodio Misto i criteri diagnostici del DSM-IV-TR sono:

A. Risultano soddisfatti i criteri sia per l'Episodio Maniacale che per l'Episodio Depressivo Maggiore (eccetto per la durata), quasi ogni giorno, per almeno 1 settimana.

B. L'alterazione dell'umore è tale da causare una marcata compromissione del funzionamento lavorativo o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali, o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.

C. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., un abuso di droga, un farmaco o un altro trattamento), o di una condizione medica generale (per es., ipertiroidismo).

L'Episodio Ipomaniacale è invece definito dal DSM-IV-TR come:

A. Un periodo definito di umore persistentemente elevato, espansivo o irritabile, che dura ininterrottamente per almeno 4 giorni e che è chiaramente diverso dall'umore non depresso abituale.

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore tre (o più) dei seguenti sintomi sono stati persistenti e presenti ad un livello significativo (4 se l'umore è solo irritabile):

1. autostima ipertrofica o grandiosa
2. diminuito bisogno di sonno (per es., sentirsi riposato dopo solo 3 ore di sonno)
3. maggiore loquacità del solito, oppure continua spinta a parlare
4. fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente
5. distraibilità (cioè l'attenzione è facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti)
6. aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale), oppure agitazione psicomotoria
7. eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconveniente, investimenti in affari avventati)

C. L'episodio si associa ad un chiaro cambiamento nel modo di agire, che non è caratteristico della persona quando è asintomatica.

D. L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel modo di agire sono osservabili dagli altri.

E. L'episodio non è abbastanza grave da provocare una marcata compromissione in ambito lavorativo o sociale, o da richiedere l'ospedalizzazione, e non sono presenti manifestazioni psicotiche.

F. I sintomi non sono dovuti all'azione fisiologica diretta di una sostanza (per es., abuso di una droga, un farmaco o un altro trattamento), o ad una condizione medica generale (per es., ipotiroidismo).

Nel 2013 il nuovo Manuale Diagnostico dell'APA, DSM 5 ha ridefinito meglio le suddette classificazioni. Per migliorare l'accuratezza della diagnosi e facilitare la diagnosi precoce in ambito clinico, il Criterio A per gli episodi maniacali e ipomaniacali ora include l'accento sulle variazioni di attività e di energia, nonché d'umore. La diagnosi DSM-IV di Disturbo Bipolare, Episodio Misto, che richiede che l'individuo soddisfi contemporaneamente e pienamente i criteri sia per l'Episodio Maniacale che per l'Episodio Depressivo Maggiore, è stato rimosso. Invece una nuova specificazione "con caratteristiche miste" è stata aggiunta e può essere applicata a episodi maniacali o ipomaniacali, agli aspetti depressivi quando sono presenti e agli episodi di depressione nel contesto del Disturbo Depressivo Maggiore o del Disturbo Bipolare quando sono presenti le caratteristiche di mania/ipomania.

Il DSM-5 consente la specificazione di particolari condizioni per Altri Disturbi Bipolari Specificati e Disturbi Correlati, compresa la categorizzazione per le persone con una storia passata di Disturbo Depressivo Maggiore che incontrano tutti i criteri per l'ipomania, tranne la durata (cioè almeno 4 giorni consecutivi).



La diagnosi di "Altro Disturbo Bipolare Specificato e Disturbi Correlati" si definisce quando troppo pochi sintomi di ipomania sono presenti per soddisfare i criteri per la piena diagnosi del Disturbo Bipolare II, anche se la durata è sufficiente sia 4 o più giorni.

Le forme descritte tuttavia dai vari sistemi di classificazione rappresentano quadri psicopatologici "puri" all'interno dei quali la moltitudine di casi clinici reali si propone con molteplici sfumature espressive e di non sempre immediato inquadramento diagnostico.

### *Epidemiologia*

La prevalenza lifetime del Disturbo Bipolare I e II risulta del 2,25% a cui contribuiscono anche il 10-15% dei pazienti a cui viene diagnosticato inizialmente un Disturbo Depressivo Maggiore.

Dalla letteratura scientifica i dati epidemiologici presentano una certa variabilità, soprattutto per quanto riguarda il disturbo bipolare di tipo I (prevalenza variabile tra 0,5 e 1,6%).

L'età media d'insorgenza è intorno ai 20 anni anche se sempre più spesso si registrano casi in età giovanile ed avanzata.

La distribuzione tra i sessi vede una lieve prevalenza nel sesso femminile.

I tassi di mortalità e morbilità del Disturbo Bipolare sono maggiori a causa dell'aumentato rischio di incidenti, allo sviluppo di malattie somatiche e all'abuso di sostanze, correlati alla grave compromissione del funzionamento globale che la malattia determina.

## *Eziologia*

Dal punto di vista eziopatogenetico la depressione e la mania rappresentano due facce della stessa medaglia. Lo sviluppo dei disturbi dell'umore si correla in modo significativo a fattori genetico-familiari e la componente genetica sembra avere un peso maggiore nelle forme bipolari.

L'analisi genetica effettuata con il metodo del *linkage* ha confermato che soggetti affetti da Disturbo Bipolare mostrano alterazioni di alcuni cromosomi e dei geni relativi ai recettori dopaminergici e serotoninergici.

Secondo l'ipotesi monoaminergica classica la mania si caratterizza per un aumento della concentrazione di noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) a livello delle sinapsi del sistema nervoso centrale. Anche l'azione della dopamina (DA) ha un ruolo rilevante nella genesi dei disturbi dell'umore.

Si sono ipotizzate infatti sia una riduzione dell'attività dei recettori D1 nella depressione sia una generale alterazione della trasmissione dopaminergica a livello mesolimbico, con un'iperfunzione nella fase maniacale e un'ipofunzione in quella depressiva.

Inoltre fattori psicosociali, quali abusi durante l'infanzia, lutti e gravi perdite affettive, shock sentimentali e problemi finanziari o lavorativi possono rappresentare fattori scatenanti la malattia nei soggetti già predisposti.

Dal punto di visto psicodinamico invece la mania rappresenta "il tentativo di negare il sentimento di colpa e rappresenta la fuga in un'euforia trionfante e trasgressiva intrisa tuttavia di angosce intense. Dietro la maschera maniacale si scorge facilmente un'importante depressione" (Callegari C, et al.).

## *Clinica*

In campo fenomenologico Binswanger (1960) definisce la mania come l'esito di una completa destrutturazione del tempo che induce il soggetto a vivere cristallizzato nel presente, "in un tempo accelerato, uno spazio dilatato e un corpo aereo".

Tale descrizione ben riassume i sintomi principali della malattia, caratterizzata da euforia, aumento dell'attività senza percezione soggettiva di affaticamento, instabilità con frequente irritabilità, sino ad aggressività, litigiosità, rabbia, collera, disinibizione e affaccendamento perlopiù afinalistico.

La mimica e l'aspetto del soggetto appaiono vivaci ed appariscenti.

L'eloquio appare accelerato, fluido, ricco di battute ironiche, allusioni, neologismi, giochi di parole, il cui contenuto tende a risultare ripetitivo e stereotipato.

L'eccessiva cordialità si traduce in un contatto molto facile da stabilire con l'altro ma molto superficiale che può tendere all'invadenza così come all'impulsività e all'assertività.

Per quanto concerne la forma del pensiero si osserva un fenomeno di tachipsichismo che può arrivare alla fuga delle idee che mantengono tra loro comunque delle associazioni logiche seppur molto superficiali.

Il contenuto del pensiero è caratterizzato da temi espansivi, megalomaniaci e di grandezza con un'eccessiva stima di sé. L'aderenza al piano di realtà appare diminuita, così come la capacità di critica e giudizio. Al contrario può esser presente una ipermnesia.

Nella mania l'istintualità appare ipertrofica, con iperfagia, polidipsia, abusi alcolici, aumento della libido, insonnia senza stanchezza, prodigalità.

Di solito la sintomatologia esordisce bruscamente e ha una durata media di quattro mesi circa.

In base alla gravità della sintomatologia maniacale possono definirsi vari quadri clinici:

- *Ipomania*, caratterizzata da assenza di sintomi psicotici e una sintomatologia più attenuata. Il funzionamento sociale e lavorativo appaiono meno compromessi con conseguente riduzione anche della necessità di trattamento ospedaliero in regime di ricovero.
- *Mania senza sintomi psicotici*
- *Mania con sintomi psicotici*, nella quale le idee di grandezza prendono la forma di deliri, la sospettosità si trasforma in idee di persecuzione. L'aderenza al piano di realtà viene meno, così come la capacità di critica e di giudizio. I deliri e le allucinazioni possono essere congrui o incongrui rispetto all'umore. Tale quadro clinico si pone in diagnosi differenziale in primis con il Disturbo Schizoaffettivo.

Il presupposto di quest'ultimo è che sia soddisfatto il criterio A per la Schizofrenia (la presenza persistente di due o più dei sintomi che seguono, per un periodo significativo che si considera di almeno un mese: *deliri, allucinazioni, disorganizzazione del discorso verbale, grave disorganizzazione del comportamento* oppure stato gravemente catatonico, *presenza di sintomi negativi* quali appiattimento affettivo, alogia, avolizione, disturbi dell'attenzione e delle capacità intellettive, assenza di contatto visivo) al quale si aggiungono almeno un Episodio Depressivo Maggiore,

Maniacale o Misto e siano stati presenti nello stesso periodo di malattia deliri o allucinazioni per almeno due settimane in assenza di sintomi dell'umore rilevanti.

La formulazione della diagnosi di *episodio maniacale con sintomi psicotici* prevede invece la predominanza della sintomatologia affettiva sul quadro clinico, che nelle fasi di acuzie può portare a presentare sintomi psicotici ma che in fase di remissione può lasciare il posto ad una condizione di discreto benessere e funzionamento.

### *Trattamento*

La gestione del paziente in fase maniacale rappresenta a tutt'oggi un intervento complesso e delicato: il paziente bipolare maniacale tende a eludere qualsiasi tentativo di cura sentendosi in uno stato di benessere psicofisico e nega qualsiasi necessità di aiuto o trattamento. Per tale motivo i pazienti in fase maniacale conclamata presentano un elevato tasso di ricoveri ospedalieri, spesso in regime di obbligatorietà con Trattamento Sanitario Obbligatorio (TSO), in casi estremi unica possibilità da parte dei curanti di intervenire e curare il paziente oppositivo.

Più difficile risulta invece la scelta di trattamento per pazienti in fase ipomaniacale, quando talvolta persiste una parziale compliance terapeutica e una parziale capacità di funzionamento, tale tuttavia da aumentare il rischio per il paziente che appare "solo" più disinibito e più distratto.

Il trattamento della mania non prescinde dalla terapia farmacologica, perlopiù tendenzialmente impostata in regime di ricovero ospedaliero per i suddetti motivi. Attualmente la gamma di farmaci a disposizione appare piuttosto ampia.

Il trattamento moderno del Disturbo Bipolare è stato rivoluzionato dall'introduzione del litio nel 1949, dalla sua graduale accettazione su scala mondiale negli anni '60 e dall'approvazione ufficiale negli Stati Uniti nel 1970. Nel tempo l'uso del litio si è tuttavia progressivamente ridotto, a causa della limitata tollerabilità e della sua incompleta azione sul controllo delle recidive, sino a diventare oggi un farmaco di scelta in pazienti resistenti alle farmacoterapie più moderne.

Oltre al litio si sono infatti nel tempo aggiunti al gruppo degli psicofarmaci per i disturbi bipolari gli stabilizzatori dell'umore, antiepilettici come acido valproico, carbamazepina. Solo più recente è invece l'uso, sempre più esteso, di antipsicotici di prima ma soprattutto di seconda generazione, spesso utilizzati in coterapia con stabilizzatori dell'umore per potenziarne l'effetto.

Le problematiche che interessano il trattamento del disturbo bipolare possono essere così riassunte:

- *Complessità sintomatologica della patologia e comorbidità* (psichiatriche e non psichiatriche). Da un punto di vista clinico il DB I è contraddistinto da cambiamenti del tono dell'umore con episodi ricorrenti di mania, ipomania, stati misti e depressione. Il trattamento degli stati misti (SM) rappresenta oggi una sfida, poiché il decorso e la prognosi della mania mista sono peggiori delle forme maniacali anche nel medio-lungo termine, con un tasso di cronicizzazione pari al 15% in cinque anni. In confronto agli episodi di mania pura, gli SM tendono a generare un maggior numero di episodi di malattia, episodi di durata maggiore e una più grave compromissione funzionale. Inoltre i pazienti con SM presentano tassi più elevati di

riospedalizzazione, maggiore comorbidità con abuso di sostanze e maggior rischio di tentativi di suicidio.

- *Efficacia parziale delle terapie farmacologiche esistenti.* Un recente studio osservazionale sul trattamento dell'episodio maniacale del DB I, condotto anche in Italia, EMBLEM study (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication), ha riportato che il 54,4 % dei pazienti cambia almeno una volta trattamento durante la fase maniacale, per motivi di scarsa efficacia e, in una percentuale molto alta (fino al 63%), si registrano multipli switch farmacologici.
- *Scarsa tollerabilità delle terapie attuali.* Nello stesso studio EMBLEM è riportata una percentuale molto elevata (86,3%) di scarsa tollerabilità ai trattamenti. Il rischio di sviluppare patologie metaboliche concomitanti all'utilizzo di SGA è al momento uno dei maggiori limiti di questa classe di farmaci, per i quali è sempre più evidente la presenza di effetti collaterali di tipo metabolico, quali l'aumento ponderale, l'iperlipidemia, la resistenza all'insulina e il diabete mellito di tipo II, cui si aggiungono per alcuni problemi di cardiotoxicità e di variazioni ormonali (es. aumento della prolattinemia).

Il trattamento farmacologico del Disturbo Bipolare ad oggi tende ad essere integrato con quello psicoterapeutico al fine di sostenere il paziente nelle fasi di postacuzie e di rielaborare e consolidare una miglior consapevolezza di malattia nei periodi intercritici. Anche nelle fasi di eutimia infatti il paziente bipolare tende a negare la malattia, minimizzando il proprio stato di malessere passato e sottovalutando

grandemente quindi anche il rischio di possibili ricadute. Come tale è tutt'altro che infrequente l'autosospensione delle terapie di mantenimento, anche in assenza di lamentati effetti collaterali.

Correlata alla negazione si presenta un'importante opera di *scissione*, che in campo psicodinamico vede la rappresentazione del sé in fase maniacale completamente slegato dal sé in fase eutimica. In questo contesto l'azione psicoterapeutica rappresenta un lavoro di "ricucitura" e integrazione in un continuum narrativo dei frammenti di vita del paziente al fine di facilitare il raggiungimento di una più matura consapevolezza di malattia, una migliore compliance terapeutica e una miglior gestione globale della propria vita, riducendo l'impatto della malattia sul paziente e sul contesto familiare.

Al riguardo trovano utilità nel trattamento del Disturbo Bipolare anche le terapie di gruppo e le terapie familiari, volte ad agire sulle interazioni negative all'interno del nucleo parentale migliorando le capacità di comunicazione, la compliance al trattamento e quindi l'impatto delle ricadute.

### *Prognosi e mortalità*

Per molti pazienti affetti da Disturbo Bipolare, se trattati correttamente, la prognosi è buona. Ciò avviene, a sua volta, se era stata fatta in precedenza una diagnosi accurata. Dato che il Disturbo Bipolare può avere un alto tasso sia di sottodiagnosi che di diagnosi errata, è spesso difficile per chi ne soffre ricevere cure tempestive.

Il Disturbo Bipolare rappresenta comunque una condizione medica gravemente invalidante. Tuttavia, molti individui con Disturbo Bipolare possono vivere una vita attiva e soddisfacente, spesso grazie al supporto terapeutico "di mantenimento" sul lungo termine.



L'abuso o la dipendenza da alcol si verifica nel 60% dei casi di Disturbo Bipolare e tale comorbilità determina un peggioramento del decorso.

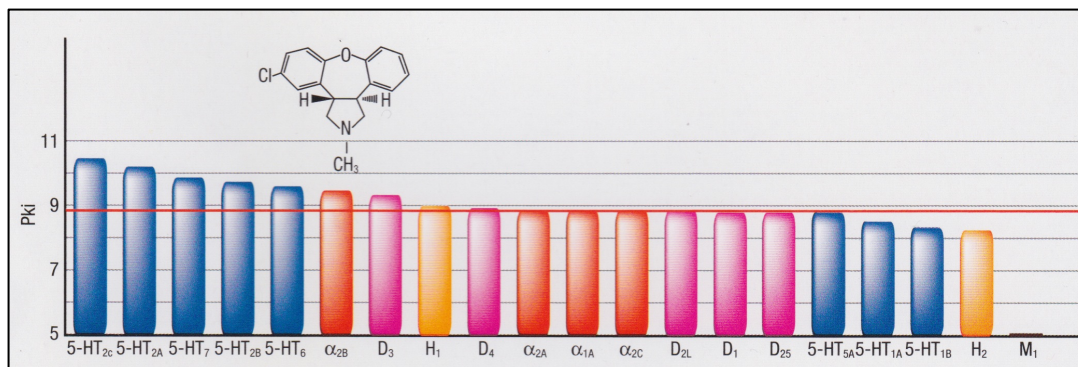
Inoltre le condotte attuate dal paziente nel corso delle fasi maniacali può mettere a repentaglio l'incolumità e la vita del soggetto nonché di terzi a causa della scemata capacità di critica e giudizio.

Non è da dimenticare infine il rischio di ideazione suicidaria che il paziente bipolare può presentare tanto nelle fasi depressive acute quanto nelle condizioni miste dove non sono mai da sottovalutare i vissuti depressivi che sottendono la sintomatologia maniacale più evidente.

Un paziente su tre con Disturbo Bipolare ha una storia di tentativi di suicidio, e il tasso annuo medio di suicidi è di 0,4%, che è da 10 a 20 volte superiore a quello della popolazione generale.

La fascia di età più a rischio per il suicidio è compresa tra i 15 e i 25 anni.

## ASENAPINA NEL DISTURBO BIPOLARE



Profilo recettoriale specifico di Asenapina.

La linea tratteggiata rappresenta la pKi per il recettore D<sub>2L</sub>.

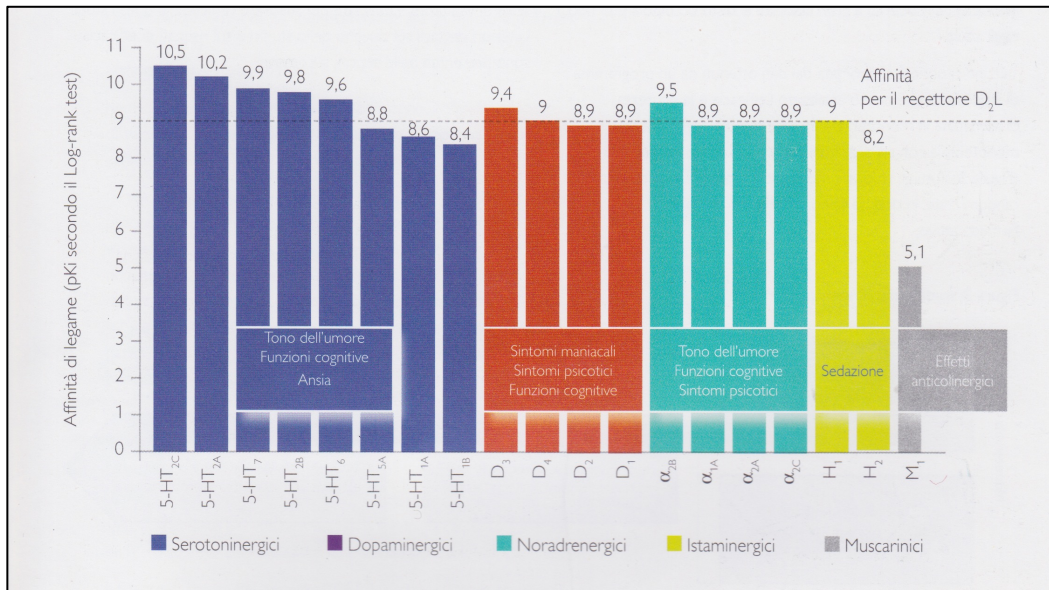
### *Farmacocinetica e farmacodinamica*

Asenapina mostra un profilo recettoriale peculiare:

- Rispetto agli altri antipsicotici atipici ad azione multirecettoriale, Asenapina mostra una **maggiore affinità per i recettori D<sub>2</sub>, bilanciata allo stesso tempo da un'alta affinità per i recettori 5HT<sub>2A</sub>**, aspetti questi che potrebbero giustificare la sua efficacia antimaniacale e antipsicotica e rende ragione del buon profilo di tollerabilità in termini di rischio di EPS, iperprolattinemia e disturbi cognitivi.
- **Asenapina presenta poi un'alta e bilanciata affinità di legame per tutta una serie di recettori serotoninergici, in particolare 5HT<sub>2C</sub>, 2A, 6 e 7.** Tale azione potrebbe conferire al farmaco la capacità di migliorare il profilo cognitivo e il tono dell'umore del paziente trattato. Potrebbe risiedere

proprio in queste azioni farmacodinamiche il razionale del minor rischio, osservato per Asenapina rispetto a Olanzapina, di switch contropolare e della sua maggiore efficacia nel trattamento degli episodi misti associati a disturbo bipolare e osservati negli studi clinici.

- **Asenapina non agisce a livello dei recettori X e a livello dei recettori muscarinici colinergici e b2-adrenergici.** Queste caratteristiche conferirebbero ad Asenapina rispetto ad Olanzapina, Quetiapina e Clozapina, un minor rischio di effetti metabolici e, più in generale, un minor rischio di effetti collaterali di natura colinergica: disfunzioni cognitive, stipsi, ritenzione urinaria, xerostomia, visione offuscata.
- **Rispetto agli antipsicotici atipici, Asenapina presenta un'affinità inferiore per i recettori H1.** Nonostante un effetto sedativo, potenzialmente vantaggioso nei pazienti in fase acuta del disturbo bipolare, Asenapina appare clinicamente meno sedativa e quindi con un minor impatto sulla funzionalità del paziente nel più lungo termine.



**Profilo recettoriale di Asenapina – affinità elevata per un ampio spettro di recettori.**

**Adattato da Shahid et al., 2009 (tratto dalla Monografia su Asenapina – Lundbeck)**

Gerrits ha posto a confronto tre vie di somministrazione di Asenapina: sublinguale, sopralinguale e buccale. È risultato che la via sublinguale e quella sopralinguale sono bioequivalenti, ma non quella buccale. Il Tmax di Asenapina è rapido, pari a 0,75 ore, con un Cmax di 5,18 ng/mL e un'AUC<sub>∞</sub> di 24,3 ng·h/mL. L'emivita terminale è di circa 24 ore. Asenapina è estensivamente metabolizzata per glicuronidazione diretta dall'uridina difosfatoglucoroniltransferasi (UGT) 1A4 e per ossidazione dai citocromo P450 (CYP), principalmente dall'isoenzima CYP1A2. I due principali metaboliti, entrambi inattivi, sono l'Asenapina N-glucuronide e la N-desmetilAsenapina. Per quanto riguarda l'eliminazione, Asenapina è un composto con clearance elevata, che dopo la somministrazione endovenosa è di 52 l/h.

Il profilo farmacocinetico dell'Asenapina non è influenzato in misura clinicamente significativa da fattori quali fumo, sesso o razza. L'esposizione ad Asenapina può risultare aumentata nei pazienti anziani a causa di una clearance ridotta.

La mancanza di titolazione iniziale semplifica la somministrazione e l'assunzione del farmaco.

### *Indicazioni*

In Europa Asenapina è indicata nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

Negli Stati Uniti Asenapina è invece registrata con il nome di Saphris ed è classificata come un antipsicotico atipico indicato per il trattamento acuto della schizofrenia negli adulti e nel trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

Nella sezione 5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto viene riportato che l'efficacia dell'Asenapina è stata valutata nel trattamento di episodi maniacali e misti del disturbo bipolare I come definito dal DSM IV. Nel nuovo DSM V è stata rivisitata in particolare la definizione di episodio misto, rimuovendola. Infatti, il DSM IV definiva l'episodio misto come un "periodo di tempo (di almeno una settimana) durante il quale risultano soddisfatti i criteri sia per l'episodio maniacale che per l'episodio depressivo maggiore, quasi ogni giorno". Si trattava quindi di una definizione basata sulla coesistenza di due condizioni sindromiche complete che non teneva in considerazione la variabilità di presentazione della concomitanza di sintomi maniacali e depressivi. Secondo il DSM V ( che estende le diagnosi e ne chiarifica il decorso, la gravità o aspetti particolari), la diagnosi dominante è depressione, mania o ipomania (di cui devono essere soddisfatti i criteri completi di

diagnosi) e avere tre o più sintomi di opposta polarità. I sintomi misti devono essere relativamente simultanei, possono anche essere strettamente giustapposti nel tempo come una crescita e decrescita di sintomi individuali del polo opposto. In considerazione della precedente definizione, derivante dalla indicazione registrata e orientata nella sfera maniacale, si parlerà di mania con sintomi depressivi. Ciò significa che dovranno essere soddisfatti i criteri completi di episodio maniacale e che dovranno essere presenti almeno tre dei seguenti sintomi:

- a) disforia prominente o umore depresso riferito soggettivamente (ad esempio si sente triste o vuoto) o osservato da altri (ad esempio appare in lacrime);
- b) diminuito interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività (riferito soggettivamente o osservato da altri);
- c) ritardo psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile da altri, non semplicemente come sensazione soggettiva di rallentamento);
- d) astenia o mancanza di energia;
- e) sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (non semplicemente autoaccusa o senso di colpa per essere ammalato);
- f) pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio o un piano specifico per compiere suicidio.

L'attuale indicazione di Asenapina è quindi riconducibile, secondo il DSM V, a quella di mania con sintomi depressivi.

Infatti, accanto all'effetto antimaniacale, è riconoscibile un concomitante effetto antidepressivo, come indicato dall'andamento dei singoli item della scala MADRS.

Secondo la scheda tecnica Asenapina deve essere impiegata con cautela nei soggetti anziani, essendo disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti di 65anni di età e più.

Anche la sicurezza e l'efficacia di Sycrest® in adolescenti e bambini non sono state stabilite.

Oltre il 50% dei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I fanno uso di sostanze. Asenapina, grazie alla sua azione dopaminergica, soprattutto a livello prefrontale, mostra potenzialità di anticraving, è quindi possibile ipotizzare una rilevanza clinica. Negli studi per la registrazione di Asenapina l'uso di sostanze è stato tuttavia uno dei criteri di esclusione, pertanto, non ci sono dati in merito.

### *Somministrazione e posologia*

Asenapina viene somministrata unicamente per via sublinguale. Questa formulazione (lo sviluppo della quale è iniziato nel 1996 per il trattamento della Schizofrenia e nel 2004 per il trattamento del Disturbo Bipolare) consente un rapido assorbimento del principio attivo con un picco di concentrazione plasmatica tra 0.5 e 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di Asenapina sublinguale a 5mg è del 35%. La biodisponibilità assoluta di Asenapina se ingoiata è scarsa (<2% con la formulazione in compresse orali). L'assunzione di acqua 2 o 5 minuti dopo la somministrazione di Asenapina ha generato una riduzione dell'esposizione ad Asenapina (rispettivamente 19% e 10%). Da qui l'indicazione a non assumere solidi o liquidi per almeno 10 minuti dopo l'assunzione.

La somministrazione sublinguale risulta essere vantaggiosa:

- per pazienti, quali sono quelli psichiatrici, con problemi di deglutizione o che siano riluttanti a ricevere un trattamento (per motivi organici o

comportamentali) o che tendano a nascondere le compresse nella cavità orale per poi non assumerle;

- per pazienti in politerapia e, nella specifica popolazione di pazienti psichiatrici, potrebbe ridurre la percezione dello “stigma”;
- per motivi di limiti di assorbimento a livello di mucose della bocca, Asenapina non può essere utilizzata dal paziente bipolare a scopo suicidario;
- poiché raggiunge rapidamente (T max: circa 1 ora) il torrente circolatorio.

L'effetto collaterale legato alla modalità di somministrazione è rappresentato dall'ipoestesia orale con ageusia e “sensazione di sapore metallico” lamentato dai pazienti con una frequenza tipica degli “eventi comuni”.

Secondo la scheda tecnica del farmaco, per quanto riguarda la posologia, nell'episodio maniacale viene consigliata una dose iniziale di 10mg due volte al giorno (mattino e sera), in monoterapia. La dose può essere ridotta a 5mg due volte al giorno solo dopo valutazione clinica. Per la terapia in associazione, si raccomanda una dose iniziale di 5mg due volte al giorno. In base poi alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente è possibile aumentare la dose a 10mg due volte al giorno (BID). Dopo somministrazione BID (due volte al giorno), lo steady state viene raggiunto entro 3 giorni.

### *Controindicazioni*

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti



## *Effetti indesiderati*

Gli effetti indesiderati riscontrati e segnalati in scheda tecnica sono i seguenti:

<b>SISTEMI E ORGANI</b>	<b>MOLTO COMUNE</b>	<b>COMUNE</b>	<b>NON COMUNE</b>	<b>RARO</b>	<b>NON NOTA</b>
<b>Sistema emolinfopoietico</b>				Neutropenia	
<b>Sistema immunitario</b>					Reazioni allergiche
<b>Metabolismo e nutrizione</b>		Aumento ponderale Aumento dell'appetito	Iperglicemia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Ansia				
<b>Sistema nervoso</b>	Sonnolenza	Distonia – Acatisia Discinesia Parkinsonismo Sedazione – Vertigini Disgeusia	Sincope Convulsioni Disordine extrapiramidale Disartria	Sindrome neurolettica maligna	
<b>Occhio</b>				Disturbo dell'accomodazione	
<b>Cuore</b>			Bradycardia sinusale Blocco di branca Allungamento QT		

<b>SISTEMI E ORGANI</b>	<b>MOLTO COMUNE</b>	<b>COMUNE</b>	<b>NON COMUNE</b>	<b>RARO</b>	<b>NON NOTA</b>
<b>Sistema vascolare</b>			Ipotensione ortostatica Ipotensione		
<b>Apparato respiratorio</b>				Embolia polmonare	
<b>Apparato gastrointestinale</b>		Ipoestesia orale	Gonfiore alla lingua Disfagia – Glossodinia Parestesia orale		
<b>Sistema epatobiliare</b>		ALT aumentata			
<b>Sistema muscoloscheletrico e connettivo</b>		Rigidità muscolare		Rabdomiolisi	
<b>Gravidanza e puerperio</b>					Sindrome da astinenza neonatale
<b>Apparato riproduttivo e mammella</b>			Disfunzione sessuale Amenorrea	Ginecomastia Galattorrea	
<b>Condizioni sistemiche</b>		Affaticamento			

**Sonnolenza:** Nel disturbo bipolare di tipo I, l'incidenza della sonnolenza con Asenapina è stata superiore a placebo e simile a Olanzapina nel breve termine e inferiore a Olanzapina nel lungo termine. Negli studi a breve termine, controllati vs placebo e altri antipsicotici nella schizofrenia, l'incidenza della sonnolenza con Asenapina è stata superiore a placebo, Risperidone e Aloperidolo mentre è risultata inferiore a quella indotta da Olanzapina. L'intensità della sonnolenza è stata generalmente lieve o moderata. (*Cazorla P.*)

**Pazienti cardiopatici:** Asenapina può indurre ipotensione ortostatica e, raramente, sincope, soprattutto all'inizio del trattamento, a causa delle sue proprietà di antagonista  $\alpha 1$ -adrenergico. I pazienti anziani sono particolarmente a rischio per l'ipotensione ortostatica, pertanto Asenapina deve essere somministrato con cautela nei pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad esempio scompenso cardiaco, infarto miocardico o ischemia, anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari o condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione.

**Allungamento del QTc:** gli studi in merito evidenziano la maggiore sicurezza di Asenapina rispetto a Quetiapina in termini di rischio di prolungamento del tratto QT. (*Chapel S*)

**Nausea e inappetenza:** Poiché Asenapina viene assorbita per via sublinguale, è verosimile che nausea e vomito derivino da fattori farmacodinamici. Occorre tuttavia escludere che l'effetto indesiderato sia dettato da interazioni farmacologiche attraverso anamnesi dettagliate.

**Effetti metabolici:** Come gli altri antipsicotici atipici, Asenapina può presentare alterazione dei parametri lipidici e di glicemia.

Gli effetti metabolici dell'Asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) negli adulti sono stati definiti in un'analisi post hoc degli studi clinici di registrazione di confronto verso placebo e Olanzapina.

Le valutazioni hanno compreso la variazione media dal basale all'endpoint dei parametri lipidici e della glicemia.

La dose media di Asenapina è stata di 15,3 mg/die e di 15,0 mg/die quella di Olanzapina in un tempo medio di osservazione di 207,3 e 226,2 giorni, rispettivamente.

La variazione media del colesterolo totale, delle LDL e delle HDL non è stata significativamente differente tra Asenapina e placebo mentre quella dei trigliceridi è stata significativamente diversa per Asenapina rispetto al placebo ( $1,8 \pm 6,3$  vs.  $-12,2 \pm 5,9$  mg/dL,  $p < 0,05$ ).

Le variazioni medie sono state significativamente inferiori per Asenapina rispetto a Olanzapina per il colesterolo totale ( $-0,4 \pm 1,1$  vs.  $6,2 \pm 1,2$  mg/dL,  $p < 0,0001$ ), LDL ( $-0,3 \pm 1,1$  vs.  $3,1 \pm 1,2$  mg/dL,  $p < 0,05$ ) e trigliceridi ( $-0,9 \pm 5,4$  vs.  $24,3 \pm 5,8$  mg/dL,  $p < 0,0001$ ) e superiori per HDL ( $1,3 \pm 0,4$  vs.  $-0,2 \pm 0,4$  mg/dL,  $p < 0,01$ ). Analogamente si sono comportati i valori relativi ai parametri di glicemia con variazioni clinicamente significative, con vantaggio per l'Asenapina rispetto all'Olanzapina.

La glicemia a digiuno è stata significativamente più elevata per Asenapina rispetto al placebo ( $1,9 \pm 1,7$  vs.  $-1,6 \pm 1,5$  mg / dL,  $p < 0,05$ ), ma numericamente più bassa per Asenapina rispetto a Olanzapina ( $2,0 \pm 1,3$  vs.  $3,3 \pm 1,3$  mg/dL). (Zhao J., Cazorla P.)

**Vertigini e ipotensione:** possono manifestarsi, tipicamente nella fase iniziale di trattamento per poi regredire con l'avanzare della cura.

**Effetti sul peso:** Asenapina può causare un incremento ponderale. La dose media di Asenapina è stata di 15,3 mg/die e di 15,0 mg/die quella di Olanzapina in un tempo medio di osservazione di 207,3 e 226,2 giorni, rispettivamente.

All'endpoint, la variazione media del peso nei pazienti trattati con Asenapina è stata significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo ( $1,2 \pm 0,2$  vs.  $0,1 \pm 0,2$  kg;  $p < 0,0001$ ) e significativamente inferiore rispetto a quelli che hanno ricevuto Olanzapina ( $0,9 \pm 0,1$  vs.  $3,1 \pm 0,2$  kg;  $p < 0,0001$ ). La variazione media del BMI è stata coerente con quanto rilevato per il peso con l'eccezione dei pazienti con BMI basale  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> che non è stato significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto Asenapina rispetto a quelli trattati con placebo. (*Zhao J., Cazorla P.*)

**Enuresi notturna:** prevalentemente presentata da soggetti con ipertensione arteriosa, elevati livelli di colesterolo, schizofrenia o soggetti ex fumatori.

**Prolattina:** Negli studi clinici condotti con Asenapina, nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, gli eventi avversi sessuali non sono stati riportati, probabilmente per la scarsa tendenza dei pazienti a riferirli e dei medici a raccogliarli. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, che include anche i risultati della post-marketing surveillance, sono riportati la disfunzione sessuale e l'amenorrea come non comuni, la ginecomastia e la galattorrea come rari.

In confronto ad Aloperidolo, rispetto al controllo basale, la prolattinemia media si è ridotta nei pazienti trattati con Asenapina e placebo mentre è aumentata con Aloperidolo. In confronto a Risperidone, le percentuali di pazienti con livelli post-

basali anormali di almeno due volte il limite superiore della norma è stata 79% per Risperidone rispetto al 9% per Asenapina e del 2% per il placebo.

**Disgeusia e ipoestesia orale:** La disgeusia è descritta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza comune. Di solito è di entità modesta e tende a regredire con il prosieguo della cura. Poiché Asenapina ha proprietà anestetiche sono state descritte anche anestesia e ipoestesia della lingua.

Asenapina è l'unico antipsicotico di seconda generazione ad assorbimento attraverso la mucosa orale, in netto contrasto con le classiche compresse degli altri antipsicotici. Occorre quindi che il paziente sia ben informato della diversità di questo farmaco rispetto a qualsiasi altro prescritto loro in passato e che Asenapina non agisce se ingerita. Ciò rende più accettabile per il paziente l'indicazione ad evitare di assumere cibi e liquidi almeno per 10 minuti dopo l'assunzione del farmaco. Occorre inoltre segnalare al paziente gli effetti collaterali quali disgeusia e anestesia che se altrimenti cogliessero di sorpresa il paziente potrebbero di indurlo al drop out.

**Reazioni allergiche:** L'incidenza è sotto lo 0,1%. Le reazioni avverse registrate sono state reazioni da ipersensibilità di tipo I che possono generalmente comprendere anafilassi, angioedema, ipotensione arteriosa, tachicardia, gonfiore della lingua, dispnea, broncospasmo o rash cutaneo. I casi descritti con Asenapina sono stati in linea con questi segni e sintomi e, in diversi casi, si sono verificate più di una singola reazione allergica nello stesso paziente. In otto casi la reazione allergica si è verificata dopo una singola dose di Asenapina. Dei 52 casi registrati dalla *Food and Drug Administration*, 15 hanno avuto la risoluzione dei sintomi dopo la sospensione del trattamento con Asenapina; in due di essi i sintomi sono

ricomparsi dopo riesposizione al farmaco. In 19 casi si è resa necessaria l'ospedalizzazione. (*FDA Drug Safety Communication*)

### *Switch*

Nello switch da altri antipsicotici ad Asenapina, si applicano le linee guida generali che regolano questa materia anche per gli altri antipsicotici.

Per quanto concerne le modalità di switch si rimanda alle seguenti raccomandazioni redatte da Correll:

<b>ARGOMENTO</b>	<b>RACCOMANDAZIONE</b>
<b>Metodo dello switch</b>	Titolazione crociata Sovrapposizione successiva riduzione (plateaux)
<b>Durata preferibile dello switch</b>	4- 5 settimane (per tutti gli antipsicotici) 7-8 settimane (Clozapina)
<b>Fattori che consigliano un'ulteriore gradualità nei tempi dello switch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- storia di violenza o aggressività</li> <li>- rischio suicidario</li> <li>- decorso grave del disturbo</li> <li>- precedente antipsicotico assunto a dosi elevate</li> <li>- limitata possibilità di monitoraggio clinico</li> <li>- preferenze del paziente o del caregiver</li> <li>- presenza di life stressor</li> <li>- limitato supporto sociale</li> </ul>

**Raccomandazioni utili in caso di switch**

<b>Recettore</b>	<b>Effetti del blocco</b>	<b>Potenziati effetti da sospensione</b>
D <sub>2</sub>	Antipsicotico, antimaniacale, antiaggressività, eps/acatisia	Psicosi, mania, agitazione, acatisia, discinesia da sospensione
α <sub>1</sub>	Ipotensione posturale, vertigini, sincope	Tachicardia, ipertensione
α <sub>2</sub>	Antidepressivo, aumento della vigilanza, ipertensione	Ipotensione
H <sub>1</sub>	Ansiolitico, sedativo, induzione del sonno, incremento ponderale, anti-EPS/acatisia	Ansia, agitazione, insonnia, irrequietezza, EPS/acatisia
M <sub>1</sub> (centrali)	Riduzione della memoria e cognizione, secchezza delle fauci, anti-EPS/acatisia	Agitazione, confusione, psicosi, ansia, insonnia, scialorrea, EPS/acatisia
M <sub>2-4</sub> (periferici)	Visione offuscata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipertensione	Diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope
5HT <sub>1A</sub> (agonismo parziale)	Ansiolitico, antidepressivo, anti-EPS/acatisia	Ansia, EPS/acatisia
5HT <sub>2A</sub>	Anti-EPS/acatisia, antipsicotico	EPS/acatisia, psicosi
5HT <sub>2C</sub>	Aumento dell'appetito/peso	Riduzione dell'appetito

**Effetto del blocco di alcuni recettori che possono manifestarsi dopo sospensione/rebound da switch (A. Conca)**



## PROGETTO SPERIMENTALE

### *Scopo del progetto*

Il presente progetto si compone di due parti.

La prima, comprendente l'arruolamento dei pazienti, il tipo e le modalità di somministrazione delle scale di valutazione sulla risposta del paziente bipolare I alla terapia e l'osservazione clinica dei soggetti arruolati, si inserisce in uno studio multicentrico prospettico, osservazionale, longitudinale, non interventistico promosso da Lundbeck Italia SpA.

La seconda parte è sottotitolata "*Studio osservazionale prospettico su Asenapina in pazienti affetti da episodio maniacale in Disturbo Bipolare di tipo I*" e prevedeva valutazioni cliniche e di laboratorio volte a rilevare l'insorgenza di effetti collaterali di Asenapina, l'ultimo e ancora poco studiato in vivo antipsicotico in commercio.

Lo scopo di questa seconda parte del progetto osservazionale monocentrico era inizialmente quello di raccogliere i risultati degli esami di controllo (esami ematici ed ECG), nel corso della normale pratica clinica, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare di tipo I in trattamento con Asenapina.

Gli scopi principali dell'intero progetto di ricerca sono:

- Osservare e misurare i fattori intrinseci ed estrinseci ambientali in grado di predire la remissione di malattia (si considererà tale un punteggio alla scala YMRS $\leq$ 12) a 12 settimane in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I con esperienza di almeno un episodio maniacale e trattati con antipsicotici e stabilizzatori dell'umore. Tra i fattori da considerare si sono incluse

caratteristiche cliniche e socio demografiche e tratti di personalità, tra quelli ambientali eventi di vita stressanti e caratteristiche psicologiche).

- Valutare l'efficacia a breve e medio termine dell'Asenapina sul controllo della sintomatologia attraverso la variazione rispetto al baseline dei punteggi alle scale di valutazione (YMRS, CGI-BP, MARDs, FAST).
- Descrivere la remissione rispetto alla sintomatologia, maniacale e/o depressiva, funzionalità e qualità di vita ed esaminare associazioni cross-section longitudinali tra la sintomatologia affettiva e le misurazioni dei vari aspetti sopra descritti.
- Rilevare l'incidenza di effetti collaterali metabolici (eventuali alterazioni del profilo glicemico, lipidico, della prolattinemia, della funzionalità epatica, dell'elettrofisiologia cardiaca, del peso corporeo o del BMI)

L'intero studio prevedeva l'arruolamento di pazienti afferenti ai servizi psichiatrici della Unità Operativa di Psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese sia del presidio di Varese che di quello del Verbano.

## ***Parte Ia: lo studio OSTER***

### **Materiali e metodi**

Questa prima parte consta nella somministrazione di scale di valutazione e nell'osservazione clinica dei soggetti arruolati. L'*Observational Study to Evaluate factors predicting Remission in Bipolar I patients experiencing manic episode* rappresenta uno studio multicentrico prospettico, osservazionale, longitudinale, non interventistico promosso da Lundbeck Italia SpA.

Tale progetto di ricerca si inserisce tra gli studi di fase IV post-marketing su Asenapina e prevedeva originariamente il coinvolgimento di 50 centri di ricerca in tutta Italia ipotizzando l'arruolamento in totale di circa 510 soggetti.

Per l'analisi statistica dei dati viene utilizzato il software SPSS seguendo gli appropriati metodi della statistica descrittiva. Per le analisi statistiche inferenziali relative al confronto delle variabili numeriche continue raccolte si pensa di utilizzare il Paired Samples T Test di Student. Per la valutazione del grado di correlazione tra variabili categoriali si è farà ricorso al coefficiente rho ( $\rho$ ) di Spearman, per le variabili numeriche continue al coefficiente di Pearson.

### **Criteri di inclusione:**

Pazienti che soddisfano tutti i criteri di inclusione alla visita basale (T1) sono stati inclusi nello studio:

- Pazienti affetti da Disturbo Bipolare I che presentino un episodio maniacale (secondo criteri DSM IV-TR);
- Pazienti di età  $\geq 18$ anni;

- Pazienti che, dato lo stato clinico, necessitino a giudizio clinico di iniziare o variare (non inclusa la semplice modifica del dosaggio) terapia per la mania con un antipsicotico e/o uno stabilizzatore dell'umore;
- Pazienti sia ambulatoriali che ospedalizzati;
- Pazienti che siano in grado di firmare il consenso informato.

**Criteri di esclusione:**

Pazienti che incontrano uno o più dei seguenti criteri di esclusione alla visita Basale non sono stati ritenuti eleggibili nello studio:

- Pazienti che non abbiano raggiunto la maggiore età;
- Pazienti che stanno partecipando ad uno studio interventistico;
- Pazienti con scarsa conoscenza della lingua italiana o altro limite alla comunicazione verbale e non in grado di firmare il consenso informato;
- Pazienti in gravidanza e allattamento;
- Soggetti che fanno parte del personale del centro o familiari.

Prima di tutto i pazienti arruolati sono stati sottoposti alla compilazione di una scheda clinico anamnestica nella quale sono stati raccolti i seguenti dati:

- variabili socio-demografiche: età, genere, stato civile, occupazione lavorativa e scolarità;
- presenza di eventuali patologie croniche o invalidanti;
- anamnesi psicopatologica: precedenti episodi maniacali, diagnosi psichiatrica attuale (secondo i criteri dell'ICD-10);
- anamnesi farmacologica: terapie antipsicotiche e stabilizzatori dell'umore usati in precedenza, terapia attuale;
- abitudini di vita: fumo, uso di alcolici, uso di stupefacenti.

Sono stati quindi individuati cinque tempi di valutazione dei pazienti reclutati: prima dell'inizio del trattamento (baseline, T1), a 1 settimana (T2), a 3 settimane (T3), a 8 settimane (T4) e a 12 settimane (T5). Per ciascuna visita dopo il Baseline è prevista una finestra temporale di  $\pm 1$  settimana eccetto che per la seconda visita (T2) dove è prevista una finestra temporale di +2 giorni e -3 giorni.

Gli obiettivi dello studio sono stati valutati sulla base delle variazioni dei punteggi alla scala YMRS durante il periodo di trattamento (si considera remissione un punteggio  $\leq 12$  ad ogni visita e risposta  $\geq 50\%$  della remissione nel punteggio della scala YMRS ad ogni visita).

Nel corso della visita Basale (T1), così come nel corso delle valutazioni successive (T2, T3, T4, T5), si è proceduto alla raccolta dei seguenti rilevazioni e dati clinici (che verranno riportati in apposite tabelle preimpostate) attraverso la somministrazione delle seguenti scale di valutazione: YMRS, CGI-BP, FAST, MADRS.

### *YMRS*

La Young Mania Rating Scale è stata ideata nel 1978 con l'intento di costruire uno strumento che contribuisse ad una più ampia comprensione della sintomatologia maniacale rispetto alle scale sino ad allora usate, ma nello stesso tempo che fosse più corta e semplice da utilizzare rispetto alla Beigel Mania Rating Scale (BMRS) che era stata sviluppata per essere somministrata dal personale infermieristico durante l'ospedalizzazione. La YMRS è composta da 11 item (umore, energia, interesse sessuale, sonno, irritabilità, eloquio, disturbo del linguaggio-pensiero, contenuto, comportamento aggressivo-distruttivo, aspetto, consapevolezza), viene

somministrata dai medici e utilizzata per valutare la gravità della mania in base ai sintomi individuati attraverso interviste ai pazienti.

Le voci vengono valutate secondo una scala di gravità definita con precisione per poter classificare i sintomi maniacali. La somma delle voci consente di ottenere punteggi totali compresi tra 0-60. Sono stati definiti punteggi medi di gravità: 13 gravità minima, 20 gravità lieve, 26 gravità moderata, 38 gravità severa.

### *CGI-BP*

La Clinical Global Impression for Bipolar Disorders è una variante della scala CGI modificata per valutare la gravità e il miglioramento generale della malattia in pazienti affetti da Disturbo Bipolare, utilizza una scala composta da 7 item per valutare la malattia da 1 (normale) a 7 (massima gravità). La scala è costituita da tre sottoscale che valutano la gravità di mania, depressione e malattia bipolare complessiva.

### *MADRS*

La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale è stata costruita nel 1979 partendo dalla Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) per valutare la gravità dei sintomi depressivi, è stata creata con tre obiettivi specifici:

- che fosse sensibile al cambiamento della sintomatologia
- che fosse in grado di rilevarle differenze, non solo tra un farmaco attivo e un placebo, ma anche fra due o più farmaci attivi con meccanismo d'azione (e quindi anche verosimilmente con spettro d'azione) diverso
- che potesse essere usata anche da non psichiatri senza che fosse necessario un particolare addestramento.

E' una scala semplice e breve, capace però di rappresentare un buon indice globale di gravità sia nella ricerca psicofarmacologica clinica, sia per monitorare e documentare la gravità della depressione. La prevalenza di item psichici su quelli somatici (contrariamente a quanto avviene nell'HAM-D) rende la MADRS particolarmente utile quando siano oggetto di studio pazienti depressi con comorbilità somatica poiché limita il rischio di interferenze tra patologia psichica e somatica. Un limite è rappresentato dalla mancanza di item relativi al rallentamento psicomotorio e all'ansia, oltre alla mancanza di un riferimento temporale standardizzato per la valutazione composta da 10 item (tristezza manifesta, tensione interna, riduzione del sonno, riduzione dell'appetito, difficoltà di concentrazione, stanchezza, incapacità di provare sensazioni, pensieri pessimistici, idee di suicidio), somministrata da medici e utilizzata per valutare la gravità della depressione in base ai sintomi individuali.

### *FAST*

La Functioning Assessment Short Test è una scala eterosomministrata, progettata nella sua versione originale dal Programma Disturbo Bipolare di Barcellona per valutare la compromissione funzionale concentrandosi sui problemi incontrati dai pazienti psichiatrici, inclusi pazienti bipolari. Si compone di 24 item suddivisi in 6 aree specifiche di funzionamento: autonomia, funzionamento lavorativo, funzionamento cognitivo, questioni finanziarie, relazioni interpersonali, tempo libero. Gli item sono classificati utilizzando una scala a 4 punti 0=no, 1= difficoltà lieve, 2= difficoltà moderata, 3= difficoltà grave. Il punteggio è ottenuto per sommatoria di tutti gli item. Fast è stata testata mostrando forti proprietà psicometriche e buona sensibilità a stati d'animo diversi, consentendo una buona

affidabilità nell'analisi del Disturbo Bipolare, anche grazie alla facilità e velocità di somministrazione.

Lo sviluppo del progetto ha seguito quindi la seguente scansione temporale:

	<b>T1</b> <b>(Baseline)</b>	<b>T2</b> <b>1 settimana</b> <b>(+2 e -3</b> <b>giorni)</b>	<b>T3</b> <b>3 setti</b> <b>mane</b> <b>(+/- 1sett.)</b>	<b>T4</b> <b>8 settimane</b> <b>(+/- 1sett.)</b>	<b>T5</b> <b>12 settimane</b> <b>(+/- 1sett.)</b>
CONSENSO INFORMATO	•				
CRITERI INCLUSIONE/ESCLUSIONE	•				
ANAMNESI	•				
DATI PSICHIATRICI	•				
DSM-VI	•				
FARMACI ASSUNTI PRIMA DELL'ARRUOLAMENTO	•				
YMRS	•	•	•	•	•
MADRS	•	•	•	•	•
CGI-BP	•	•	•	•	•
FAST	•	•	•	•	•
REAZIONI AVVERSE					•



## Risultati

L'arruolamento dei pazienti è avvenuto dal maggio 2012 all'aprile 2013.

Il Centro varesino ha arruolato in tutto nove pazienti di età compresa tra 19 e 78 anni con un'età media di 51,4 anni ( $\pm$ DS 17,9).

Tra i pazienti arruolati dal nostro centro si è verificato un solo drop-out determinato da scarsa compliance della paziente.

L'intero studio nazionale ha invece arruolato 245 pazienti di età compresa tra 18 e 83 anni con un'età media di 49,1% ( $\pm$ DS 13,7), di cui 243 sono stati valutati ma solo 197 hanno portato a termine il protocollo di ricerca.

	<b>Centro Varese</b>	<b>Progetto Oster</b>
<b>N. pazienti arruolati</b>	9	245
<b>N. pazienti valutati</b>	9 (100%)	243 (99,2%)
<b>N. pazienti secondo protocollo</b>	8 (88,8%)	197 (80,4%)
<b>Sesso</b>		
- <b>Donne</b>	5 (55,6%)	136 (56,0%)
- <b>Uomini</b>	4 (44,4%)	107 (44,0%)
<b>Età</b>		
- <b>18-30</b>	1 (11,1%)	23 (9,5%)
- <b>30-65</b>	7 (77,7%)	192 (79,0%)
- <b>&gt; 65</b>	1 (11,1%)	28 (11,5%)
<b>Età media</b>	51,4 $\pm$ 17,9 (19-78)	49,1 $\pm$ 13,7 (18 – 83)

## YMRS

Dai dati dello studio OSTER riguardanti la remissione alla YMRS a 12 settimane emerge che al baseline 45 pazienti (18,5%) presentavano un punteggio <20, 106 pazienti (43,6%) un punteggio tra 20 e 30, 92 pazienti (37,9%) un punteggio >30.

200 pazienti (82,3%) hanno avuto una diminuzione sul punteggio totale  $\leq 12$  punti alla YMRS, 31 pazienti (12,8%) >12 punti e 12 pazienti (4,9%) non ha completato la YMRS a 12 settimane di studio.

Dal baseline al termine dell'arruolamento si osservata una progressiva diminuzione dei punteggi alla YMRS. Mediamente il punteggio totale della YMRS al baseline era di  $28,2 \pm 9,4$  (7-54) ha raggiunto il valore di  $6,4 \pm 7,1$  (0-45) alla dodicesima settimana. La variazione media dal baseline alla 12° settimana è stata di  $-22,0 \pm 10,7$  (compreso tra -50 e 9).

Ad una settimana dall'inizio della nuova cura si è osservata una riduzione dei punteggi alla YMRS  $\geq 15$  punti in 61 pazienti (26,3%),  $\geq 20$  punti in 37 pazienti (15,9%) e  $\geq 25$  in 14 pazienti (6,0%).

Una riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio iniziale a 12 settimane si è invece registrata in 204 pazienti (84,0%).

<i>YMRS</i>	<i>Centro Varese</i>	<i>Progetto OSTER</i>
<b>Punteggi al baseline</b>		
- <20	2 (25,0%)	45 (18,5%)
- 20-30	3 (37,5%)	106 (43,6%)
- >30	3 (37,5%)	92 (37,9%)
<b>N. di pazienti con variazione dei punteggi</b>		

<b>a 12 settimane</b>		
- $\leq 12$ punti	8 (100%)	200 (82,3%)
- $> 12$ punti	0 (0%)	31 (12,8%)
<b>Variazione media da baseline a 12 settimana</b>	$-25,6 \pm 10,4$ (-12 - -44)	$-22,0 \pm 10,7$ (-50-9)
<b>N. di pazienti con variazione di punteggio a 1 settimana</b>		
- $\geq 15$ punti	5 (62,5%)	61 (26,3%)
- $\geq 20$ punti	1 (12,5%)	37 (15,9%)
- $\geq 25$ punti	2 (25%)	14 (6,0%)
<b>N. di pazienti con variazione del punteggio a 12 settimane <math>\geq 50\%</math></b>	8 (100%)	204 (84,0%)

### *MADRS*

Nello studio OSTER al baseline 131 pazienti (53,9%) hanno totalizzato un punteggio  $\leq 12$  punti, 89 pazienti (36,6%) tra 13 e 21 punti, 18 pazienti (7,4%) tra 22 e 29 punti e 5 pazienti (2,1%)  $\geq 30$  punti.

Si è osservata una progressiva diminuzione dei punteggi totali con il passare del tempo sino alla 12<sup>o</sup> settimana di terapia. La media dei punteggi totali al baseline era di  $13,0 \pm 6,4$  (0-43) e a 12 settimane  $7,0 \pm 7,1$  (0-40).

La variazione media dei punteggi dal baseline a 12 settimane è stata di  $-6,1 \pm 8,2$  (-30 - +28).

La riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio totale dal baseline a 12 settimane si è osservata in 141 pazienti (58,0%).

<b><i>MADRS</i></b>	<b><i>Centro Varese</i></b>	<b><i>Progetto OSTER</i></b>
<b>Punteggi al baseline</b>		
- $\leq 12$ punti	7 (87,5%)	131 (53,9%)
- 13-21 punti	1 (12,5%)	89 (36,6%)
- 22-29 punti	0 (0%)	18 (7,4%)
- $\geq 30$ punti	0 (0%)	5 (2,1%)
<b>Punteggi medi</b>		
- al baseline	14,7 $\pm$ 4,2	13,0 $\pm$ 6,4
- a 12 settimane	7,2 $\pm$ 5,0	7,0 $\pm$ 7,1
<b>Variazione media da baseline a 12 sett.</b>	-7,5 $\pm$ 6,3 (-17 - +1)	-6,1 $\pm$ 8,2 (-30 - +28)
<b>N. di pazienti con variazione del punteggio a 12 settimane <math>\geq 50\%</math></b>	4 (50%)	141 (58,0%)

### *FAST*

Il punteggio totale medio alla FAST è progressivamente sceso dal baseline alla 12<sup>o</sup> settimana da 39,7  $\pm$  16,4 (0 - 72) a 22,4  $\pm$  16,0 (0 - 69).

La seguente tabella riassume i punteggi alla FAST al baseline.

<i><b>FAST</b></i>	<i><b>Centro Varese</b></i>	<i><b>Progetto OSTER</b></i>
<b>AUTONOMIA</b>		
- deficitario (>1 punto)	4 (50%)	212 (87,2%)
- non deficitario (≤1 punto)	4 (50%)	31 (12,8%)
<b>FUNZIONAMENTO COGNITIVO</b>		
- deficitario (>2 punto)	5 (62,5%)	208 (85,6%)
- non deficitario (≤2 punto)	3 (37,5%)	35, (14,4%)
<b>GESTIONE FINANZIARIA</b>		
- deficitario (>1 punto)	6 (75%)	202 (83,1%)
- non deficitario (≤1 punto)	2 (25%)	39 (16,0%)
- mancanti	0	2 (0,8%)
<b>GESTIONE DEL TEMPO</b>		
- deficitario (>3 punto)	0	131 (53,9%)
- non deficitario (≤3 punto)	8 (100%)	109 (44,9%)
- mancanti	0	3 (1,2%)
<b>FUNZIONAMENTO LAVORATIVO</b>		
- deficitario (>1 punto)	5 (62,5%)	198 (81,5%)
- non deficitario (≤1 punto)	3 (37,5%)	27 (11,1%)
- mancanti	0	18 (7,4%)
<b>FUNZIONAMENTO SOCIALE</b>		
- deficitario (>3 punti)	4 (50%)	217 (89,3%)
- non deficitario (≤3 punti)	4 (50%)	26 (10,7%)
<b>Punteggio totale</b>		
- deficitario (>11 punti)	5 (62,5%)	230 (94,7%)
- non deficitario (≤11 punti)	3 (37,5%)	13 (5,3%)

## CGI-BP

Dallo studio nazionale alla scala “CGI Severity of illness” (*allegato CGI-BP*) al baseline sono emersi i seguenti risultati:

CGI-BP Severity of illness	N = 243
<i>Mania</i> , N (%)	
Normal/minimally	3 (1,2%)
Midly/moderately	100 (41,2%)
Markedly/severely/very severely	140 (57,6%)
<i>Depression</i> , N (%)	
Normal/minimally	206 ( 84,8%)
Midly/moderately	31 (12,8%)
Markedly/severely/very severely	6 (2,5%)
<i>Overall bipolar illness</i> , N (%)	
Missing	2 (0,8%)
Normal/minimally	20 (8,2%)
Midly/moderately	102 (42,0%)
Markedly/severely/very severely	109 (49,0%)

Per quanto riguarda l'item "Change from preceding phase" (*allegato CGI-BP*) a 1 settimana presenta questi risultati:

CGI-BP	N = 243
Change from preceding phase	
<i>Mania</i> , N (%)	
Missing	11 (4,5%)
Improved/very much improved	71 (29,2%)
Minimally improved/no change	139 (57,2%)
Minimally worse/much worse/very much worse	22 (9,1%)
<i>Depression</i> , N (%)	
Missing	41 (16,9%)
Improved/very much improved	32 (13,2%)
Minimally improved/no change	153 (63,0%)
Minimally worse/much worse/very much worse	17 (7,0%)
<i>Overall bipolar illness</i> , N (%)	
Missing	14 (5,8%)
Improved/very much improved	48 (19,8%)
Minimally improved/no change	156 (64,2%)
Minimally worse/much worse/very much worse	25 (10,3%)

I risultati della CGI-BP al baseline hanno dimostrato nella maggior parte dei pazienti una importante compromissione tanto per quanto concerne la gravità dello stato maniacale quanto per l'item "overall bipolar illness".

Miglioramenti sono stati osservati dal baseline alle 12 settimane tanto nella CGI "mania" quanto nella CGI "overall bipolar illness", rispettivamente nell'85% e 72% dei casi. Al contrario solo il 18% dei pazienti ha mostrato miglioramenti alla scala CGI "depression".

### **Criticità e Discussione**

Occorre premettere che lo studio OSTER ha portato a conclusione la raccolta dati di 243 pazienti, il 47,6% di quelli previsti nel disegno di studio dai ricercatori che si aspettavano l'arruolamento di 510 pazienti distribuiti su 50 centri di ricerca.

Detto ciò se per ogni centro di ricerca erano previsti circa 10 pazienti arruolabili, il centro di Varese con 8 pazienti a termine studio, ha inciso per il 3,29% dei risultati dello studio nazionale.

I risultati dell'intero studio hanno mostrato che approssimativamente l'80% di pazienti con Disturbo Bipolare in fase maniacale giunge a remissione della sintomatologia entro le 12 settimane successive all'introduzione/modifica della terapia con antipsicotico orale o stabilizzatore dell'umore.

Nel corso di 12 settimane di osservazione non solo i sintomi maniacali hanno avuto un sostanziale miglioramento. Anche alle scale MADRS, FAST e CGI-BP si sono registrati marcati miglioramenti dei punteggi totali. Questi dati testimoniano l'azione terapeutica indiretta anche sulla sintomatologia depressiva (negli stati misti), sul funzionamento globale e sullo stato clinico complessivo, a riprova



dell'effetto che questi farmaci hanno sull'intero spettro dell'umore e sulle sue dirette conseguenze nella gestione della quotidianità.

Nessuno dei fattori estrinseci e intrinseci è risultato associato a remissione alla 12° settimana, probabilmente a causa dello scarso numero di pazienti che non hanno raggiunto la remissione sintomatologica.

Nessuno degli stessi fattori è risultato inoltre strettamente associato a cambiamenti dei punteggi dal baseline a 12 settimane alle scale MADRS, FAST e CGI-BP.

Per quanto riguarda le terapie di base assunte dai pazienti all'arruolamento, gli antipsicotici sono risultati la classe di farmaci più usata, in più del 90% dei pazienti.

I farmaci invece più frequentemente introdotti all'inizio dello studio sono stati valproato di sodio, litio carbonato e Asenapina.

Verosimilmente tale scelta è stata dettata per litio e valproato dalla comprovata efficacia clinica essendo terapie in uso da decenni, per Asenapina invece dalla "curiosità" dei clinici di osservare il nuovo farmaco in azione nella pratica quotidiana e dall'inevitabile condizionamento che, seppur inconsciamente, la presenza a capo della studio della casa farmaceutica produttrice ha determinato nei clinici.

Generalmente i trattamenti per Disturbo Bipolare sono stati tollerati bene dai pazienti.

Sebbene i dati non siano statisticamente significativi data la ristretta casistica rispetto all'intero studio OSTER, globalmente il nostro centro di Varese ha riscontrato una discreta omogeneità e sovrapponibilità rispetto allo studio nazionale.

Le discordanze tra il nostro centro e lo studio OSTER, ad esempio nei valori di alcuni items della scala FAST (nella quale i punteggi globali sono suddivisi in

sottocategorie tendendo ulteriormente quindi a disperdere informazioni), si possono imputare alla bassa numerosità campionaria del nostro centro.

Lo studio nazionale al quale ha aderito il centro di Varese non ha tuttavia evidenziato nuove particolari evidenze scientifiche, quanto più ha confermato condizioni già note ai clinici nella pratica quotidiana.

In primis la risposta terapeutica attesa nel trattamento della fase maniacale è apparsa quasi “ovvia” data la vasta gamma di farmaci a disposizione dei clinici per il trattamento che fossero compatibili con l’arruolamento allo studio (limite verosimilmente imposto dai comitati etici per limitare il rischio di somministrazioni “pilotate” essendo uno studio promosso dalla stessa azienda farmaceutica produttrice).

Tra i criteri di arruolamento previsti dal protocollo di sperimentazione, l’introduzione in terapia di un farmaco qualsiasi tra antipsicotici di I o II generazione o stabilizzatori dell’umore ha determinato una risposta terapeutica di scarso valore statistico dato che la gamma di farmaci a disposizione dei clinici sperimentatori appariva molto ampia, con diversi profili farmacologici.

I clinici sperimentatori si sono quindi trovati a prescrivere la nuova terapia ai pazienti (che spesso avevano già fatto uso di vari psicofarmaci nel corso della loro storia clinica) già selezionando la molecola che ritenevano più adatta per la tipologia del soggetto, la sua anamnesi e la condizione clinica del momento. In questo modo si può dire che il fallimento terapeutico sia stato quasi “l’eccezione” mentre la maggior parte dei pazienti hanno avuto la risposta attesa, data la scelta mirata della terapia.

Sebbene i risultati raccolti appaiano in linea con la letteratura scientifica già presente si è trattato di un protocollo di studio complesso per la mole dei dati richiesti rispetto al numero complessivo dei pazienti esaminati. Ciò ha disperso molto le informazioni introducendo troppe variabili da esaminare rispetto alla numerosità campionaria disponibile.

Detto ciò, la scelta comunque di mostrare in questa sede la correlazione tra i dati nazionali e quelli varesini è stata intenzionalmente portata avanti al fine di confrontare le casistiche locali con quelle nazionali data la spiccata eterogeneità di approccio al paziente che di norma caratterizza il trattamento dei disturbi psichiatrici a seconda delle scuole di pensiero e dei percorsi formativi dei curanti.

Abbiamo quindi potuto osservare come, nella pratica clinica, le diverse tipologie di approccio al paziente nelle varie aree geografiche d'Italia alla fine del trattamento portino comunque nella maggior parte dei casi all'analogo risultato di un remissione clinica della fase maniacale entro i tempi previsti.

Sarebbe stato in quest'ottica interessante mantenere l'osservazione dei singoli casi nel tempo per osservare il rischio e la frequenza di ricadute o viraggi della sintomatologia verso il polo depressivo. Spesso infatti il monitoraggio più stretto effettuato dai Servizi psichiatrici sul territorio tende a limitare il rischio di drop out o di interruzione delle cure con riduzione o maggior contenimento delle fasi di acuzie sintomatologica. Tale azione sul lungo termine in realtà dipende strettamente dall'organizzazione locale dei singoli servizi psichiatrici e risente fortemente delle risorse umane ed economiche a disposizione.

## ***Parte IIa: uso di Asenapina nella pratica clinica ed effetti collaterali***

La seconda parte, mira ad evidenziare i possibili effetti collaterali di Asenapina. E' uno studio di approfondimento osservazionale, monocentrico incentrato su valutazioni cliniche e di laboratorio.

### **Materiali e metodi**

I pazienti sono stati sottoposti alla compilazione di una scheda clinico anamnestica nella quale sono stati raccolti i seguenti dati:

- variabili socio-demografiche: età, genere, stato civile, occupazione lavorativa e scolarità;
- presenza di eventuali patologie croniche o invalidanti;
- anamnesi psicopatologica: precedenti episodi maniacali, diagnosi psichiatrica attuale (secondo i criteri dell'ICD-10)
- anamnesi farmacologica: terapie antipsicotiche e stabilizzatori dell'umore usati in precedenza, terapia attuale.
- abitudini di vita: fumo, uso di alcolici, uso di stupefacenti

Inizialmente molto più ampi e in buona parte sovrapponibili a quelli della prima parte dello studio, i criteri d'inclusione adottati per l'arruolamento dei pazienti in questa seconda parte hanno necessitato di una sostanziale modifica a causa della difficoltà nel reperire soggetti idonei allo studio.

I criteri definitivi sono stati quindi i seguenti:

### **Criteri d'inclusione**

Sono stati ritenuti arruolabili pazienti che al momento dell'arruolamento:

- abbiano iniziato il trattamento con Asenapina, drug naive, swicht da altro antipsicotico e/o stabilizzatore dell'umore o in coterapia con altri antipsicotici e/o stabilizzatori dell'umore
- siano di età  $\geq 18$ anni;

### **Criteri di esclusione:**

Pazienti che presentino alla visita Basale i criteri di esclusione validi per la parte I dello studio non sono arruolabili.

I tempi di valutazione per questa parte II dello studio sono due: alla visita Basale e dopo tre mesi di trattamento. Nel corso di queste visite sono state previste le seguenti rilevazioni (già di norma consigliate nella normale pratica clinica):

- |                                |  |
|--------------------------------|--|
| 1) ECG con misurazione del QTc | 8) GOT                                   |
| 2) emocromo con formula        | 9) GPT                                   |
| 3) glicemia                    | 10) gammaGT                              |
| 4) colesterolo totale          | 11) misurazione del peso                 |
| 5) colesterolo HDL             | 12) misurazione della circonferenza vita |
| 6) colesterolo LDL             | 13) misurazione di PA e FC               |
| 7) trigliceridi                | 14) stima del BMI                        |

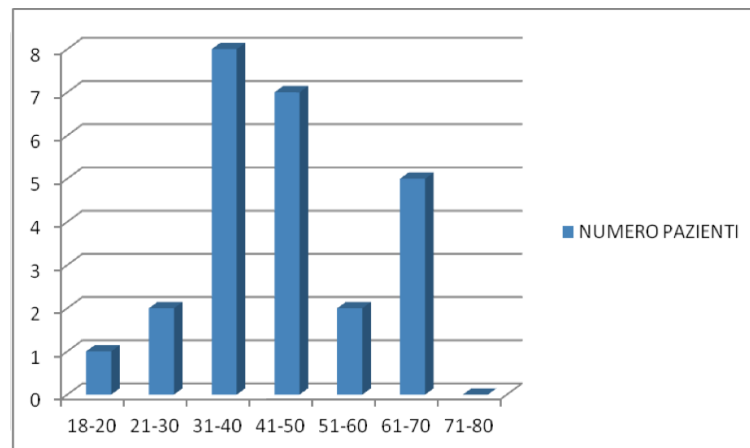
Per l'analisi statistica dei dati viene utilizzato il software SPSS seguendo gli appropriati metodi della statistica descrittiva. Per le analisi statistiche inferenziali relative al confronto delle variabili numeriche continue raccolte si è utilizzato il Paired Samples T Test di Student. Per la valutazione del grado di correlazione tra

variabili categoriali si è fatto ricorso al coefficiente rho ( $\rho$ ) di Spearman, per le variabili numeriche continue al coefficiente di Pearson.

## Risultati

I pazienti che si sono potuti quindi arruolare per lo studio sono stati in totale 26, di cui 17 donne e 9 uomini con un'età media di  $44 \pm 13,8$  anni.

La maggior concentrazione di pazienti si è registrata nella fascia di età tra i 30 e i 50 anni.



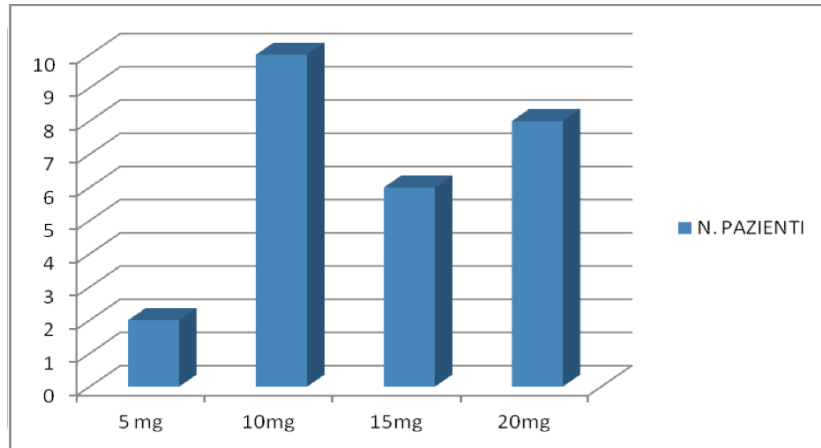
Distribuzione per età

Dei 26 pazienti arruolati 15 avevano già avuto ricoveri nella loro storia clinica e di questi 7 avevano subito tra 1 e 3 ospedalizzazioni solo nell'ultimo anno.

Si è trattato di pazienti in cura con politerapie, tanto psichiatriche quanto per patologie organiche.

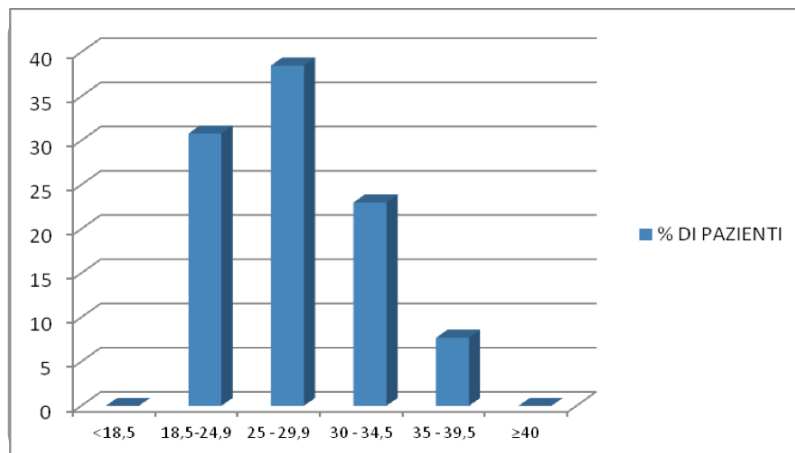
Per quanto concerne l'uso di Asenapina, ad eccezione che per la dose minima da 5mg, assunta una volta/die la sera, la dose giornaliera è stata sempre frazionata in due somministrazioni/die.

Le posologie prescritte variavano da 5 a 20 mg/die con la seguente distribuzione all'interno della popolazione esaminata.



Distribuzione per dose di Asenapina/die

Per quanto concerne i parametri biometrici si sono purtroppo potuti ottenere i BMI solo di 13 pazienti (50%) all'arruolamento, che sono risultati così distribuiti:



Distribuzione per BMI al baseline

In merito ai parametri vitali e di laboratorio raccolti, non si sono evidenziate variazioni statisticamente significative per nessuno di questi. Come si evince dalla seguente tabella nessun parametro esaminato ha una significatività  $p < 0,05$ :

	N	Medie	Dev. Standard	P
<b>GPT T0</b>	13	24.3846	16.6434	0,981
<b>GPT T1</b>	13	24.5384	15.6726	
<b>GOT T0</b>	10	19,1	7.50266	0,101
<b>GOT T1</b>	10	26,6	11.5082	
<b>Glicemia T0</b>	13	89.2307	16.0007	0,164
<b>Glicemia T1</b>	13	98.5384	17.0276	
<b>Gamma GT T0</b>	9	26.8888	24.9686	0,642
<b>Gamma GT T1</b>	9	31.6666	17.0619	
<b>Colesterolo T0</b>	10	186.5	49.0311	0.178
<b>Colesterolo T1</b>	10	216.8	47.5137	
<b>Trigliceridi T0</b>	11	132.727	74.5557	0,521
<b>Trigliceridi T1</b>	11	149.090	36.6121	
<b>PA max T0</b>	8	118.125	12.2314	0,541
<b>PA max T1</b>	8	114	14.0356	
<b>PA min T0</b>	7	78,5714	8,32993	0,386
<b>PA min T1</b>	7	74,8571	7,07972	
<b>FC T0</b>	7	82.2857	10.3193	0,500
<b>FC T1</b>	7	78,1428	11,9334	
<b>QTc T0</b>	4	430.25	15.9432	0,456
<b>QTc T1</b>	4	437.75	10.0093	



## **Criticità e discussione**

La realizzazione degli obiettivi previsti all'inizio del progetto è venuta purtroppo a scontrarsi nel tempo con le reali situazioni cliniche che nella pratica quotidiana ci si trova a fronteggiare. Alcune di queste erano emerse fin dall'esordio dello studio, altre si sono evidenziate con il tempo e l'analisi dei dati raccolti.

Innanzitutto il progetto iniziale prevedeva che i rilievi dei parametri vitali, di laboratorio ed elettrocardiografici fossero effettuati in cinque momenti consecutivi in corso di terapia a partire dall'introduzione di Asenapina. A fronte delle difficoltà di compliance rapidamente emerse, tale progetto è stato rapidamente rivalutato e lo si è dovuto riformulare riducendo a due soli step di raccolta dati (al baseline, quando è stato introdotto il farmaco in terapia e dopo tre mesi di trattamento).

Inoltre, avendo rilevato una bassissima incidenza di casi in terapia con Asenapina, si è dovuto estendere il periodo di osservazione rendendo lo studio retrospettivo e reclutando anche pazienti già in trattamento da tempo con il farmaco in oggetto. Questo ha portato alla necessità di recuperare anche a posteriori i dati attraverso l'analisi delle cartelle cliniche, di SPDC e di CPS. Tali dati sono quindi spesso stati incompleti rispetto a quelli previsti, data l'eterogeneità delle situazioni in cui sono stati raccolti.

Questa premessa giustifica quindi le difficoltà riscontrate successivamente nell'analisi degli elementi raccolti.

Si è trattato di pazienti arruolati tanto in CPS quanto nel corso di ricoveri presso il Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura, pertanto pazienti nei quali la necessità di modifica terapeutica e/o di nuovo intervento farmacologico siano avvenuti sia in elezione quanto in regime di urgenza psichiatrica.

La somministrazione infatti di Asenapina era limitata a necessità cliniche a discrezione dello psichiatra curante, secondo il protocollo di studio approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Varese.

Data la scarsa casistica e il riscontro di numerosi pazienti in trattamento con Asenapina che non sarebbero stati ritenuti arruolabili perché non affetti da Disturbo Bipolare come prima diagnosi, nel corso del secondo anno di studio si è deciso di arruolare indistintamente tutti i pazienti in trattamento con il nuovo antipsicotico indipendentemente dalla diagnosi. Tale modifica ci ha portato a dover ricostruire ancora una volta retrospettivamente le raccolte anamnestiche e i dati necessari attraverso l'analisi delle cartelle cliniche sia al rilievo basale all'arruolamento T0 sia a T1 dopo tre mesi.

Molti dei dati a T0 ottenuti infatti corrispondono ad analisi cliniche effettuate presso il Pronto soccorso in condizioni di urgenza e pertanto incompleti rispetto a quelli previsti nel progetto iniziale dello studio.

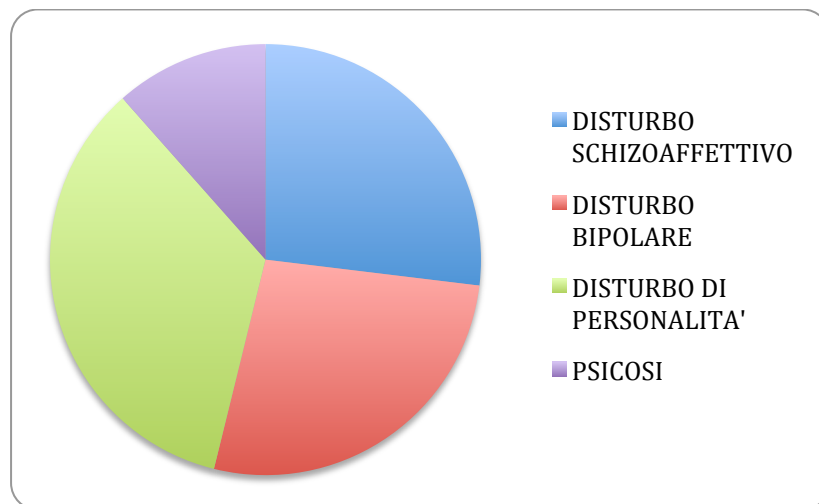
A T1 la situazione osservata si è rivelata ancora più complessa a causa della scarsa compliance terapeutica (per la quale alcuni pazienti hanno prematuramente interrotto la terapia), la scarsa collaborazione ad effettuare i controlli richiesti, l'evidenza di effetti collaterali e l'irreperibilità di alcuni pazienti (talvolta solo momentaneamente afferenti ai servizi di zona).

Al rilievo basale mediamente si sono potuti raccogliere dati clinici relativi solo al 70,83% dei pazienti arruolati mentre a T1 la percentuale di questi si è ulteriormente ridotta per le motivazioni sopra descritte.

La scelta di considerare tutti i pazienti in terapia con Asenapina indistintamente dalla diagnosi ha però consentito di evidenziare come il farmaco, in Italia indicato

solo per pazienti affetti da Disturbo Bipolare di tipo I, venga spesso utilizzato off label.

Dei 26 pazienti arruolati infatti solo 7 (26,9%) risultavano affetti da Disturbo Bipolare. Gli altri casi in cui Asenapina sia stato scelto poiché ritenuto adeguato dal clinico nel controllo della sintomatologia psichiatrica le diagnosi sono state di Disturbo di Personalità in 9 casi (34,6%), Disturbo Schizoaffettivo in 7 casi (26,9%) e psicosi in 3 casi (11,6%).



Distribuzione del campione per diagnosi

Tale osservazione apre la strada a diverse spiegazioni, prima tra tutte la difficoltà in psichiatria di formulare una diagnosi, spesso in stretta correlazione con la scuola di pensiero più che con l'obiettività psicopatologica.

Il Disturbo Schizoaffettivo per esempio non rientrerebbe nelle indicazioni terapeutiche di Asenapina ma le differenze con un "Disturbo Bipolare I con sintomi psicotici" possono clinicamente apparire molto sfumate e quindi falsare le diagnosi o rendere off label più farmaci del dovuto.

Per quanto concerne i casi di Disturbo di Personalità verosimilmente il farmaco si può ipotizzare vada ad agire sul piano sintomatologico più che sul disturbo psichiatrico, modulando la componente affettiva della sintomatologia. Come infatti molti degli antipsicotici atipici, Asenapina controlla tanto la sintomatologia psicotica quanto quella affettiva tendendo alla stabilizzazione del tono dell'umore e trovando quindi utilizzo sul trattamento dei singoli sintomi piuttosto che la risoluzione dell'intero quadro psicopatologico.

Questo aspetto della patologia psichiatrica fa sì che la maggior parte delle terapie farmacologiche siano politerapie, spesso associazioni di antipsicotici e/o stabilizzatori dell'umore con benzodiazepine e talvolta antidepressivi.

La posologia di Asenapina indicata ai pazienti arruolati è stata compresa tra 5 e 20 mg/die, con range più ampio di quello consigliato dalla casa produttrice. Tale fenomeno parrebbe verosimilmente legato da un lato alla recente immissione sul mercato di Sycrest®, che potrebbe aver reso più cauti i clinici nelle somministrazioni, dall'altro alla variabilità individuale di risposta al farmaco, anche in ragione dell'uso spesso più funzionale al controllo sintomatologico in situazioni off label piuttosto che della cura effettiva in Disturbo Bipolare I.

Altro non irrilevante fenomeno osservato è l'instabile compliance farmacologica dei pazienti arruolati che ha portato, dopo un primo entusiasmo iniziale, al drop out delle terapie prescritte, sia per effetti collaterali (in particolare sonnolenza, fastidioso sapore metallico, EPS quali acatisia, sensazione soggettiva di rallentamento e rigidità), sia per la scarsa aderenza di base ai progetti terapeutici che accompagna spesso la patologia psichiatrica.

Per quanto potuto osservare circa i parametri metabolici esaminati, non si sono osservati sostanziali variazioni né di peso, né a carico di pressione arteriosa, GOT, GPT, gammaGT, glicemia, colesterolo, trigliceridi, ECG e QTc, dei quali si sono potuti rilevare sia lievi aumenti che diminuzioni, non statisticamente significativi.

Si è potuto inoltre osservare come la maggior parte dei pazienti valutabili al baseline fosse già in sovrappeso o obeso. Nonostante la scarsa casistica, questo dato collima con la letteratura scientifica che attribuisce ai pazienti psichiatrici un'augmentata prevalenza di sindrome metabolica e sovrappeso rispetto alla popolazione generale, contribuendo a determinare la maggiore mortalità della popolazione psichiatrica e la riduzione dell'aspettativa di vita.

## CONCLUSIONI

Secondo dati di letteratura Asenapina risulta essere un antipsicotico di seconda generazione di efficacia provata sul controllo sintomatologico delle fasi maniacali e miste nel Disturbo Bipolare di tipo I con ridotti effetti collaterali rispetto agli altri farmaci della sua categoria.

Nonostante la scarsa casistica e i limiti evidenziati e già esposti per ciascuna delle due parti del progetto di ricerca, questo studio non ha evidenziato sostanziali discordanze rispetto ai dati già forniti dalla letteratura tanto per quanto riguarda l'efficacia del farmaco quanto per quanto concerne l'incidenza di effetti collaterali. Ha consentito tuttavia di evidenziare alcune problematiche legate al trattamento del paziente bipolare e all'uso di Asenapina nella pratica clinica.

Lo studio ha portato infatti alla luce le difficoltà legate tanto alla gestione del paziente bipolare, in particolare in fase maniacale, quanto alle caratteristiche del nuovo farmaco in oggetto di studio.

Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia mostrato una buona risposta terapeutica alle terapie somministrate in fase acuta con remissione sintomatologica entro le 12 settimane di trattamento (prima parte dello studio), si è osservata una certa difficoltà nel mantenere il trattamento farmacologico sul lungo termine. Il ramo di soggetti trattati con Asenapina ha infatti evidenziato la scarsa compliance dei pazienti, tanto nell'assumere le terapie prescritte in modo costante quanto nel sottoporsi ai controlli clinici previsti.

Tali problematiche sono attribuibili in primis alle caratteristiche del paziente bipolare, che tende per definizione a eludere i trattamenti faticando nel ritenersi malato.

Per quanto concerne nello specifico Asenapina la compliance farmacologica è risultata piuttosto scarsa e le possibili spiegazioni di tale fenomeno possono essere così riassunte:

- nonostante l'apparente facilità di assunzione per via sublinguale, i pazienti hanno spesso lamentato disgeusia, anestesia orale e fastidioso sapore metallico, frequente pretesto per l'interruzione del trattamento;
- non sufficiente esperienza da parte dei clinici degli effetti positivi e negativi del farmaco data la troppo recente introduzione in commercio;
- gli esami richiesti dal protocollo di studio, così come nella normale pratica clinica, non vengono sempre accettati dai pazienti, che si trovano a sottoporvisi tanto in regime ambulatoriale (presso i Centri Psicosociali con accesso spontaneo) quanto in condizioni di urgenza (presso i Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura o in Pronto Soccorso).

Nonostante gli importanti limiti presenti in questo studio sono stati evidenziate caratteristiche dell'attività clinica dello psichiatra che parrebbero essere punti importanti meritevoli di approfondimenti specifici. Tra queste sono emerse le seguenti osservazioni:

- non uniformità di diagnosi in campo psichiatrico;
- frequente uso off label delle terapie psicofarmacologiche, utilizzate spesso a scopo "sintomatico" piuttosto che curativo;

- i pazienti afferenti ai servizi psichiatrici sono nella maggior parte dei casi persone con un'importante anamnesi psicopatologica alle spalle e numerosi tentativi e fallimenti terapeutici;

In tali pazienti spesso Asenapina è risultato l'ennesimo "tentativo" di cura, quando le altre terapie sono fallite. In questo senso all'uso del nuovo farmaco si tende ad attribuire utopicamente un potere "magico" nell'illusione di riparare laddove anni di terapie hanno apparentemente fallito;

- difficoltà nel reperire quadri clinici "puri". L'uso di Asenapina è avvenuto in questo studio, così come nella normale pratica clinica, perlopiù in associazione con altri farmaci, BDZ ma anche FGA e SGA o stabilizzatori dell'umore come coadiuvante, con effetto sintomatico e risulta pertanto difficile discriminare effetti terapeutici e collaterali specifici.



# ALLEGATI

## SCHEDA PRIMA VISITA (T0)

LUOGO \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_

### DATI ANAGRAFICI

NOME	COGNOME
DATA NASCITA	LUOGO NASCITA
SESSO: M F	PZ NUMERO:
STATO CIVILE: <input type="checkbox"/> nubile/celibe <input type="checkbox"/> coniugato <input type="checkbox"/> separato <input type="checkbox"/> vedovo	SCOLARITA': <input type="checkbox"/> nessuna <input type="checkbox"/> elementari <input type="checkbox"/> medie inf. <input type="checkbox"/> medie sup. <input type="checkbox"/> laurea e altro

### ANAMNESI MEDICA

FUMO: SI' ....sigarette/die NO

ALCOOL: NO SALTUARIAMENTE QUOTIDIANAMENTE  
ABUSO

USO SOSTANZE: CANNABINOIDI OPPIACEI  
COCAINA/ANFETAMINE

### ANAMNESI PSICHIATRICA

Diagnosi DSM-IVTR: \_\_\_\_\_

Età s'insorgenza della patologia: \_\_\_\_\_

Psicofarmaci assunti in precedenza		
<input type="checkbox"/> FGA	<input type="checkbox"/> SGA	<input type="checkbox"/> STABILIZZATORI DELL'UMORE
Dose: Durata tp: <input type="checkbox"/> gg <input type="checkbox"/> mesi <input type="checkbox"/> anni	Dose: Durata tp: <input type="checkbox"/> gg <input type="checkbox"/> mesi <input type="checkbox"/> anni	Nome del farmaco:
Via somministrazione: <input type="checkbox"/> os <input type="checkbox"/> depot	Via somministrazione: <input type="checkbox"/> os <input type="checkbox"/> depot	Dose: Durata tp: <input type="checkbox"/> gg <input type="checkbox"/> mesi <input type="checkbox"/> anni

Ricoveri ospedalieri: SI'

QUANTI NELL'ULTIMO ANNO: 0 1-3 >3

DURATA MEDIA: <7 GG <2 SETT <1 MESE >1 MESE

ULTIMO RICOVERO PER EPISODIO: DEPRESSIVO MANIACALE

PRECEDENTI PSICHIATRICI IN FAMIGLIA: SI' NO

### TERAPIE FARMACOLOGICHE

Farmaci in uso \_\_\_\_\_

### ANTIPSICOTICO IN STUDIO

ESORDIO

Switch da SGA:

Switch da FGA:

Motivo dello Switch:  INEFFICACIA     TOSSICITA'

EFF. COLLATERALI     NON COMPLIANCE

### PARAMETRI VITALI

PARAMETRI	VALORE	PARAMETRI	VALORE
PA		FC	
ALTEZZA		CIRCONF. VITA	
PESO		BMI	

### SCALE VALUTAZIONE

SCALE	PUNTEGGI
YMRS	
CGI-BP	
MADRS	
FAST	

### ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

PARAMETRO	VALORE	PARAMETRO	VALORE
GLICEMIA		GOT	
COLESTEROLO TOT		GPT	
COLESTEROLO HDL		GAMMA GT	
COLESTEROLO LDL		TRIGLICERIDI	
EMOCROMO(anomalie)			
ECG (anomalie)		QTc	

### SCHEDA VISITE SUCCESSIVE (T...)

LUOGO \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_

### PARAMETRI VITALI

PARAMETRI	VALORE	PARAMETRI	VALORE
PA		FC	
ALTEZZA		CIRCONF. VITA	
PESO		BMI	

### **SCALE VALUTAZIONE**

<b>SCALE</b>	<b>PUNTEGGI</b>
YMRS	
CGI-BP	
MADRS	
FAST	

### **ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI**

<b>PARAMETRO</b>	<b>VALORE</b>	<b>PARAMETRO</b>	<b>VALORE</b>
GLICEMIA		GOT	
COLESTEROLO TOT		GPT	
COLESTEROLO HDL		GAMMA GT	
COLESTEROLO LDL		TRIGLICERIDI	
EMOCROMO(anomalie)			
ECG (anomalie)		QTc	

## ***YMRS***

### **1) innalzamento dell'umore**

0 assente

1 lievemente o probabilmente aumentato dietro richiesta

2 innalzamento soggettivo certo, ottimista, sicuro di sé, allegro, adeguato al contesto

3 elevato, inadeguato al contesto, spiritoso

4 euforico, ride inadeguatamente, canta

### **2) aumento attività-energia motoria**

0 assente

1 soggettivamente aumentato

2 vivace gestualità aumentata

3 energia eccessiva, a volte iperattivo, irrequieto (può essere calmato)

4 eccitamento motorio, iperattività continua (non può essere calmato)

### **3) interesse sessuale**

0 normale, non aumentato

1 lievemente o probabilmente aumentato

2 aumento soggettivo certo dietro richiesta

3 soddisfazione sessuale istintiva, elabora storie sessuali, si presenta da ipersessuale

4 comportamenti sessuali manifesti (verso pazienti, personale o intervistatori)

### **4) sonno**

0 non riferisce riduzione del sonno

1 sonno inferiore al normale fino ad un'ora

2 sonno inferiori al normale di oltre un'ora

3 riferisce diminuito bisogno di dormire

4 nega il bisogno di sonno

### **5) irritabilità**

0 assente

1

2 soggettivamente aumentata

3

4 irritabile talvolta durante l'intervista, recenti episodi di rabbia o di disturbo del reparto

5

6 frequente irritabilità durante l'intervista: conciso, risoluto in tutto

7

8 ostile, non cooperativo, intervista impossibile

### **6) eloquio**

0 nessun aumento

1

2 è loquace

3

4 aumentati talvolta, ritmo e produttività, difficile interruzione

7

8 eloquio pressante, ininterrotto, continuo

**7) disturbo del linguaggio – pensiero**

0 assente

1 circostanziale, lieve distraibilità, pensieri rapidi

2 distraibile, perde lo scopo del pensiero, cambia argomenti frequentemente, corsa dei pensieri

3 fuga delle idee, tangenzialità, difficoltà a seguire assonanza, ecolalia

4 incoerenza, comunicazione impossibile

**8) contenuto**

0 normale

1

2 progetti incerti, nuovi interessi

3

4 progetti speciali, iperreligioso

5

6 idee grandiose o paranoidee, idee di riferimento

7

8 deliri, allucinazioni

**9) comportamento aggressivo - distruttivo**

0 assente, cooperativo

1

2 sarcastico, talvolta chiassoso, sospettoso

3

4 esigente, minaccia il reparto

5

6 minaccia l'intervistatore, gridando, intervista difficile

7

8 assale, distruttivo, intervista impossibile

**10) aspetto**

0 abbigliamento adeguato e curato

1 minimamente trascurato

2 scarsamente curato, moderatamente disordinato, abbigliamento vistoso

3 disordinato, parzialmente vestito, trucco vistoso

4 completamente trascurato, imbellettato, abbigliamento bizzarro

**11) consapevolezza**

0 presente, ammette la malattia d'accordo con la necessità di una terapia

1 probabilmente malato

2 ammette un comportamento cambiato, ma nega la malattia

3 ammette un possibile cambiamento del comportamento, ma nega la malattia

4 nega qualsiasi cambiamento del comportamento

## ***MADRS***

Luciano Conti, Repertorio delle scale di Valutazione in Psichiatria, edited by SEE – Firenze (pg. 419-422) 1999

### **1) Tristezza manifesta**

0 assenza di tristezza

1

2 sembra scoraggiato, ma può rallegrarsi senza difficoltà

3

4 appare triste ed infelice per la maggior parte del tempo

5

6 appare infelice per tutto il tempo. Estremamente scoraggiato

### **2) Tristezza riferita**

0 Tristezza occasionale in rapporto con le circostanze

1

2 Triste e malinconico ma può rallegrarsi senza difficoltà

3

4 Sentimenti di tristezza o melanconia. L'umore è ancora influenzato dalle circostanze esterne

5

6 Tristezza, disperazione o scoraggiamento permanenti o senza fluttuazioni

### **3) Tensione interna**

0 Calmo. Tensione interna solo passeggera

1

2 Sensazioni occasionali d'irritabilità o di malessere mal definito

3

4 sensazioni continue di tensione interna o panico intermittente che il paziente può controllare con difficoltà

5

6 continuo stato di terrore o angoscia. Panico opprimente

### **4) Riduzione del sonno**

0 dorme come al solito

1

2 Lieve difficoltà ad addormentarsi o sonno leggermente diminuito, superficiale o agitato

3

4 sonno diminuito o interrotto per almeno due ore

5

6 meno di 2 o 3 ore di sonno

### **5) Riduzione dell'appetito**

0 Appetito normale o aumentato

1

2 appetito leggermente ridotto

3

4 mancanza di appetito. Il cibo non ha sapore

5  
6 bisogna insistere perché mangi qualcosa

**6) Difficoltà di concentrazione**

0 nessuna difficoltà di concentrazione  
1  
2 occasionale difficoltà a raccogliere le idee  
3  
4 difficoltà a concentrarsi ed a mantenere l'attenzione con riduzione delle capacità di leggere o di sostenere una conversazione  
5  
6 incapace di leggere o conversare se non con grande difficoltà

**7) Stanchezza**

0 praticamente nessuna difficoltà ad iniziare la giornata. Assenza di lentezza  
1  
2 difficoltà ad iniziare un'attività  
3  
4 difficoltà ad iniziare attività abituali che vengono eseguite con fatica  
5  
6 estrema stanchezza. Incapace di fare alcunchè senza aiuto

**8) Incapacità di provare sensazioni**

0 normale interesse per l'ambiente circostante e per le persone  
1  
2 ridotta capacità di provare piacere per gli interessi abituali  
3  
4 perdita d'interesse per l'ambiente circostante. Riduzione dei sentimenti verso amici e conoscenti.  
5  
6 sentimento di paralisi emotiva, incapacità di provare collera, dispiacere o piacere, completa incapacità, vissuta anche con dolore, di sentire qualcosa per i parenti e per gli amici più stretti

## ***FAST***

In che misura il paziente trova difficoltà negli aspetti seguenti?

0) nessuna difficoltà, 1) difficoltà lieve, 2) difficoltà moderata, 3) difficoltà grave

### **Autonomia**

- 1 Farsi carico delle faccende di casa
- 2 Vivere per conto proprio
- 3 Fare la spesa
- 4 Prendersi cura di sé (aspetto fisico, igiene)

### **Funzionamento lavorativo**

- 5 Avere un lavoro retribuito
- 6 Portare a termine i compiti prontamente
- 7 Lavorare nel campo in cui si è formati
- 8 Guadagnare in proporzione alla propria posizione lavorativa
- 9 Raggiungere il rendimento lavorativo atteso

### **Funzionamento cognitivo**

- 10 Capacità di concentrarsi
- 11 Capacità di fare calcoli a mente
- 12 Capacità di risolvere adeguatamente un problema
- 13 Capacità di ricordarsi nomi appresi di recente
- 14 Capacità di imparare nuove informazioni

### **Questioni finanziarie**

- 15 Gestire il proprio denaro
- 16 Spendere il denaro in modo equilibrato

### **Rapporti interpersonali**

- 17 Mantenere un'amicizia
- 18 Partecipare ad attività sociali
- 19 Avere buoni rapporti con le persone vicine
- 20 Convivenza con la famiglia



21 Avere rapporti sessuali soddisfacenti

22 Essere capaci di difendere i propri interessi

**Tempo libero**

23 Fare esercizio fisico o praticare sport

24 Avere hobby o interessi personali

## ***CGI-BP***

M.K. Spearing et al.: Modification of the Clinical Global Impressions scale for use in bipolar illness:  
the CGI-BP Psychiatry Research 73 (197) 159-171

### 1) Severity of Illness

	1 Normal, not ill	2 Minimally ill	3 Midly ill	4 Moderaely ill	5 Markedly ill	6 Severely ill	7 Very severely ill
Mania							
Depression							
Overall Bipolar Illness							

### 2) Change from preceding phase

	1 Very much improved	2 Much improved	3 Minimally improved	4 No change	5 Minimally worse	6 Much worse	7 Very much worse	8 Not applicable
Mania								
Depression								
Overall Bipolar Illness								

### 3) Change from worst phase of illness

	1 Very much improved	2 Much improved	3 Minimally improved	4 No change	5 Minimally worse	6 Much worse	7 Very much worse	8 Not applicable
Mania								
Depression								
Overall Bipolar Illness								

## **BIBLIOGRAFIA**

Basu R. et al., The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder – bipolar subtype, *Bipolar Disorders* (2004) 6: 314–318

Garcia-Portilla M. P. et al., The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders* 106 (2008) 197–201

Cardenas J. et al., Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders* 106 (2008) 91–97

Fagiolini A. et al., Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians, *Bipolar Disorders* 2005: 7: 424–430

van Winkel R. et al., Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disorders* 2008: 10: 342–348

Sicras A. et al., Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database, *Bipolar Disorders* 2008: 10: 607–616

Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler L.P., Cappelleri J.C., Infante M.C., Weiden P.J., Antipsychotic-induced weight gain; a comprehensive research synthesis, *American Journal of Psychiatry*, 1999

Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M., Mentore J.L., Cappelleri J.C., Chandler, Weiden P.J., Cheskin L.J., The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999

McLean S. L. et al., Effects of asenapine, olanzapine, and Risperidone on psychotomimetic-induced reversal-learning deficits in the rat, *Behavioural Brain Research* 214 (2010) 240-247

Marston H. M. et al., Asenapine effects in animal models of psychosis and cognitive function, *Psychopharmacology* (2009) 206:699-714

Franberg O. et al., Asenapine, a novel psychopharmacologic agent: preclinical evidence for clinical effects in schizophrenia, *Psychopharmacology* (2008) 196:417-429

Gonzalez J. M. et al., review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar I disorder, *Patient preference and adherence* 2011:5 333-341

M. J. Sernyak, D. L. Leslie, R. D. Alarcon, M. F. Losonczy, R. Rosenheck, Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 2002

Homel P., Casey D., Allison D.B., Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996, *Schizophrenia Research*, 2002

Stephen M. Stahl, *La psicofarmacologia degli antipsicotici*, Martin Dunitz

Szegedi A., et al., Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials, *BMC Psychiatry* 2011, 11:101

Pompili M., et al., The role of asenapine in the treatment of manic or mixed states associated with bipolar I disorder, *Neuropsychiatry disease and treatment* 2011:7 259-265

Bishara D., Taylor D., Asenapine monotherapy in the acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder, *Neuropsychiatry disease and treatment*, 2009:5 483-490

Alexander W., American Psychiatric Association, New atypical agents and virtual reality with drug therapy, *P&T*, 2008, vol. 33, no.6

Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF, Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature, *J Psychopharmacol* 2009; 23 (1):65-73

European Public Assessment Report (EPAR).Sycrest®.Agenzia Europea dei Medicinali: EMA/CHMP/583011/2010

Zhao J, Cazorla P, Schoemaker J, et al. Weight change and metabolic effects of asenapine in placebo- or olanzapine-controlled studies. *Eur Psychiat* 2011;26(Suppl 1):250

Rosa AR, Sanchez-Moreno J, et al., Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder, *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, v.3; 2007; 3-5

McIntyre RS, Choen M, Zhao J, et al., A 3week, randomized, placebo-controlled trial of Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states, *Bipolar Disord* 2009, 11 (/) :673-686

Franberg O. et al., Asenapine elevates cortical dopamine, noradrenaline and serotonin release. Evidence for activation of cortical and subcortical dopamine system by different mechanisms, *Psychopharmacology* (2009) 204:251-264

Elsworth J. D. et al., Asenapine effects on cognitive and monoamine dysfunction elicited by subchronic phecyclidine administration, *Neuropharmacology* (2011) 1-11

McIntyre RS, Choen M, Zhao J, et al, Asenapine for long term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40week extension study, *J Affect Disord* 2010; 126 (3):358-265

McIntyre RS, Choen M, Zhao J, et al., Asenapine in the treatment of acute mania in type I bipolar disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial., *J Affect Disord* 2010; 122 (1-2): 27-38

McIntyre RS, Choen M, Zhao J, et al., Asenapine versus olanzapine in acute mania : a double-blind extension study, *Bipolar Disord* 2009 ; 11(8) :815-826

Callegari C., Vender S., Poloni, N., *Fondamenti di psichiatria*, Ed. Libreria Cortina, Milano, 2013

Novick DM, Swartz HA, Frank E, Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence, in *Bipolar Disord*, vol. 12, n° 1, febbraio 2010

Roger S. McIntyre, MD, Joanna K. Soczynska, and Jakub Konarski, Bipolar Disorder: Defining Remission and Selecting Treatment, *Psychiatric Times*, October 2006, Vol. XXIII, No. 11

Azorin JM, Sapin C, Weiller E. Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses. *J Affect Disord* 2013;145:62-9

McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, et al. DSM-5 mixed specifier for manic episode: evaluating the effects of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord* 2013;150:378-83

Chapel S, Hutmacher MM, Bockbrader H, et al. Comparison of QTc data analysis methods recommended by the ICH E14 guidance and exposure-response analysis: case study of a thorough QT study of asenapine. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:75-80

Cazorla P, Zhao J, Szegedi A. Incidence, onset and duration of treatment-emergent somnolence with asenapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *CNS Spectrums* 2012;17(1)

Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010; 25 (Suppl 2):S12-21

A. Conca, Asenapina: una review sistematica sulle principali tematiche della pratica clinica, *J of Psychopathology*, 2013;19:245-261

Shahid M, Walker GB, Zorn SH, et al. Asenapine a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol* 2009;23:65-73

Fagiolini A, Forgione RN, Morana B, et al. Asenapine for the treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder: from clinical research to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:489-504

Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder, results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:46-55

Young AH, Altamura AC, González-Pinto AM, et al. Use of asenapine in clinical practice for the management of bipolar mania. *J Psychopharmacol* 2013;27(4 Suppl):3-13

Kane JM, Cohen M, Zhao J, et al. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:106-15

Cazorla P, Mackle M, Zhao J, et al. Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:247-57

Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol* 2009; 23 (1): 65–73

Reed C, Novick D, Gonzalez-Pinto A, et al. Observational study designs for bipolar disorder - what can they tell us about treatment in acute mania? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 715-721

McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disorders* 2012; 14 (Suppl. 2): 22–36

McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, et al. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 187–194

Chwieduk CM, Scott LJ. Asenapine: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2011; 25:251

Albert U, Spina E. Pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of optimal switch between antipsychotics: focus on asenapine. *Journal of Psychopathology* 2013; 19:1-10

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications - 4th Edition

Leslie Citrome, Asenapine review, part II: clinical efficacy, safety and tolerability, New York Medical College, Valhalla, NY, 2014

Stefan Leucht, Andrea Cipriani, Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online June 27, 2013

FDA Drug Safety Communication. Serious allergic reactions reported with the use of Saphris (Asenapine maleate) - 01/09/2011

Shahid M., Walker GB., Zom SH., Wong EHF. Journal of Psychopharmacology 23(1):pp.65-73, copyright 2009, British Association for Psychopharmacology