Con aripiprazolo meno discinesie tardive rispetto a aloperidolo

Data 21 settembre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

Il trattamento con aripiprazolo riduce significativamente l'insorgenza di discinesia tardiva rispetto al trattamento con aloperidolo della schizofrenia.

La discinesia tardiva è un disordine grave del movimento, disabilitante, spesso non reversibile e rappresenta l'effetto collaterale iatrogeno principale nella terapia a lungo termine con antipsicotici tipici.
E' importante sottolineare che, nello spettro dei disordini schizofrenici, i disturbi del movimento sono spesso una manifestazione della malattia; tuttavia, i pazienti in trattamento con antipsicotici tipici sembrano avere una più frequente tendenza a sviluppare discinesia tardiva, favorita anche dalla presenza di fattori di rischio, quali l'elevato dosaggio del farmaco per lungo tempo e un'elevata affinità del principio attivo per i recettori dopaminergici D2. Altri fattori di rischio sembrano essere l'età avanzata, il sesso femminile, la presenza di disturbi extra-piramidali a precoce insorgenza, l'utilizzo di agenti anticolinergici, di sostanze d'abuso, una grave compromissione cognitiva, la presenza di un elevato valore nella scala dei sintomi negativi e una diagnosi di diabete mellito.
Trial clinici condotti con gli antipsicotici atipici hanno dimostrato che i pazienti presentano una minor incidenza di disordini del movimento rispetto ai pazienti in trattamento con antipsicotici tipici; inoltre, se la discinesia tardiva si manifesta comunque, la gravità dei sintomi sembra essere minore.
L'aripiprazolo è un antipsicotico atipico con un meccanismo d'azione che lo differenzia dagli altri antipsicotici atipici, che agiscono principalmente come antagonisti dei recettori serotoninergici 5HT2A e dei recettori dopaminergici D2. L'aripiprazolo è, infatti, un agonista parziale dei recettori dopaminergici D2 e serotoninergici 5HT1A ed un antagonista dei recettori 5HT2A, un profilo farmacologico potenzialmente protettivo nei confronti dell'insorgenza di effetti extrapiramidali.
In questo studio sono stati analizzati i dati di due trial2 controllati e randomizzati condotti in doppio cieco, sia per la fase acuta che cronica di trattamento. La durata complessiva è stata di 52 settimane.
L'obiettivo era confrontare l'incidenza di discinesia tardiva in pazienti schizofrenici (secondo i criteri del Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders-IV ed, DMS-IV) trattati con aripiprazolo o aloperidolo.
Sono stati valutati un totale di 1452 pazienti tra i 18 e i 65 anni arruolati nei due studi che non presentavano discinesia tardiva pregressa o al momento dell'inclusione; 1294 pazienti (59%uomini e 41% donne), sono stati trattati con aloperidolo (N=433) o aripiprazolo (N=861).
Per valutare l'insorgenza di discinesia tardiva sono state utilizzate la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) e i Research Diagnostic Criteria (RDC) suggeriti da Schooler e Kane3.
Dei 1294 pazienti inclusi nello studio originale, 1290 sono stati inseriti nel braccio per la valutazione della sicurezza. Fra questi, 14 soggetti (9 trattati con aripiprazolo e 5 con aloperidolo) sono stati esclusi dall'analisi a causa dell'assenza dei dati relativi alla AIMS. Dei rimanenti 1276, 1177 (786 in terapia con aripiprazolo e 391 con aloperidolo) soddisfacevano tutti i criteri di inclusione richiesti per l'analisi post-hoc, mentre 99 pazienti sono stati esclusi perchè presentavano sintomi di discinesia tardiva al reclutamento.
I pazienti assegnati al gruppo di trattamento con aripiprazolo hanno ricevuto una dose iniziale di 30 mg/die, ridotta dopo la prima settimana a 20 mg/die, se necessario.
I pazienti in trattamento con aloperidolo hanno assunto una dose giornaliera di 5 mg per i primi 3 giorni, aumentata poi a 10 mg/die per altri 4 giorni; in caso di intolleranza dopo la prima settimana di trattamento, il dosaggio era portato a 7 mg/die.

I risultati riportati nello studio dimostrano che:
- Una percentuale assoluta di comparsa ex-novo di discinesia tardiva (valutata ad ogni visita per tutta la durata del trial) è inferiore nei pazienti trattati con aripiprazolo rispetto a quelli trattati con aloperidolo: 5.09% vs 11.76% rispettivamente, $p < .0001$;
- L'insorgenza di discinesia tardiva al termine dello studio resta comunque inferiore nel gruppo trattato con aripiprazolo rispetto a quello trattato con aloperidolo: 1.53% vs 6.91% rispettivamente, $p < .0001$;
- La frequenza di discinesia tardiva sia nelle ultime due visite che annuale è significativamente più bassa nei pazienti trattati con aripiprazolo rispetto ai trattati con aloperidolo;
- L'insorgenza di discinesia nel gruppo trattato con aripiprazolo compariva più tardi rispetto al gruppo trattato con aloperidolo ed i sintomi erano di entità inferiore;
- Il 57.54% dei pazienti in terapia con aloperidolo ha utilizzato farmaci antiparkinson (non meglio specificati) contro il 23.16% dei pazienti in terapia con aripiprazolo ($p < 0.0001$);
- il miglioramento nella scala AIMS è significativamente maggiore nei pazienti trattati con aloperidolo (1.0 vs 0.4; $p < .001$).

Gli autori concludono che il trattamento con aripiprazolo riduce significativamente l'insorgenza di discinesia tardiva rispetto al trattamento con aloperidolo. Osservano tuttavia, che, in pazienti particolarmente vulnerabili, questo effetto collaterale può comunque presentarsi anche nel corso del trattamento con aripripazolo.

Referenze

1. J Clin Psychiatry 2007; 68:1901-6.
2. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 325-37.
3. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 486-7.

Commento

La fisiopatologia della discinesia tardiva è stata associata ad una “up-regulation” dei recettori D2 striatali, che si osserva sia con farmaci antipsicotici tipici che atipici, anche se altri fenomeni quali la morte cellulare per eccitotossicità e/o stress ossidativo, sono stati di recente chiamati in causa. Gli autori sottolineano che la bassa incidenza di effetti extrapiramidali nei pazienti in terapia con aripiprazolo si osserva nonostante le sue proprietà farmacodinamiche, in particolare l'elevata affinità per i recettori dopaminergici D2 striatali, in quanto l’aripiprazolo non sembra indurre fenomeni di “up-regulation”.
Viene evidenziato, infine, che uno dei limiti di questo studio è la mancanza di dati relativi all’uso di antipsicotici antecedentemente allo studio e quindi sono necessari ulteriori studi, a lungo termine, per validare i risultati dei due trial presentati.

Conflitto di interesse: il lavoro è sponsorizzato dalla Bristol-Myers Squibb. Alcuni autori dello studio sono dipendenti della Bristol-Myers Squibb e della Otsuka America Pharmaceutical (proprietari del brevetto), mentre il primo autore dichiara di aver ricevuto dei finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche (inclusa la Bristol-Myers Squibb).

In Italia l’aripiprazolo, Abilify®, è in classe A con
PT/PHT.

Dottoresse Daniela Carli e Sandra Sigala

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]