Antipsicotici di seconda generazione nella schizofrenia

Data 02 settembre 2009
Categoria psichiatria_psicologia

Una ponderosa metanalisi cerca di fare il punto su efficacia e tollerabilità degli antipsicotici più recenti rispetto a quelli classici, ma la questione rimane molto variegata.

Questa metanalisi di RCT si è riproposta di confrontare gli antipsicotici di seconda generazione con quelli di prima generazione nella schizofrenia . L'analisi ha preso in considerazione 150 trial in doppio cieco, molti di breve durata, per un totale di 21.533 pazienti. Sono stati esclusi gli studi in aperto in quanto sistematicamente favorivano gli antipsicotici di seconda generazione. L'antipsicotico di prima generazione usato come comparator nella maggior parte dei casi (95 studi) era l'aloperidolo; il secondo per frequenza era la clorpromazina (28 studi). I farmaci di nuova generazione considerati sono nove: amisulpride, aripiprazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo, ziprasidone e zotepina.
La metanalisi ha evidenziato che quattro antipsicotici di seconda generazione sono superiori a quelli di prima generazione in efficacia globale, sia per i sintomi positivi che negativi: amisulipride, clozapina, olanzapina, risperidone. La superiorità è di entità piccola o moderata. Gli altri antipsicotici di seconda generazione non sono superiori a quelli di prima generazione, anche per i sintomi negativi della schizofrenia.
Gli antipsicotici di seconda generazione producono meno effetti extrapiramidali dell'aloperidolo (anche a basse dosi), ma solo pochi (clozapina, olanzapina e risperidone) hanno dimostrato di avere meno effetti extrapiramidali degli antipsicotici di prima generazione a bassa potenza.
Ad eccezione di aripiprazolo e ziprasidone, gli antipsicotici di seconda generazione provocano un maggior aumento di peso, di grado variabile, rispetto all'aloperidolo, ma non rispetto agli antipsicotici di prima generazione a bassa potenza. Gli antipsicotici di seconda generazione differiscono tra loro anche per quanto riguarda l'attività sedativa.
Gli autori sottolineano che gli antipsicotici di seconda generazione non sono una classe omogenea, differiscono tra loro per diverse proprietà e suggeriscono che la loro metanalisi consente di individualizzare il trattamento basandosi sull'efficacia, sugli effetti collaterali e sul costo.
La suddivisione fra antipsicotici tipici (o di prima generazione) e atipici (o di seconda generazione) non fa che creare confusione e dovrebbe essere abbandonata perchè in entrambi i casi si tratta di farmaci eterogenei, ognuno con le loro proprietà e i loro effetti collaterali. Perciò, quando si deve scegliere un antipsicotico si dovrebbe considerare il singolo paziente con la sua storia clinica e i suoi fattori di rischio.
Un editoriale nota che dei 150 trials selezionati, 95 usavano come farmaco di paragone l'aloperidolo, che è noto essere associato ad un elevato rischio di effetti extrapiramidali. Inoltre gli antipsicotici di prima generazione, nei vari trials, venivano usati ad alte dosi, provocando così effetti collaterali con maggior frequenza. "E' perciò difficile non concludere che i trials sugli antispicotici di seconda generazione sembrano più guidati da una strategia di marketing che non per chiarire il loro ruolo per i medici e per i pazienti", afferma l'editoriale. E ancora: il solo antispicotico di seconda generazione migliore degli antispicotici tradizionali nella schizofrenia resistente è la clozapina, ed in realtà è un farmaco vecchio.

Fonte:

1. Leucht S et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009 Jan 3; 373:31-41.
2. Tyrer P and Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. Lancet 2009 Jan 3; 373:4-5

Commento di Renato Rossi

Da quando sono comparsi sulla scena gli antipsicotici atipici (continuiamo a chiamarli così per semplicità espositiva) si è assistito ad un sempre maggior loro impiego come farmaci di prima scelta, pur essendo di costo più elevato, nella convinzione che sono più efficaci e che producono meno effetti collaterali (soprattutto extrapiramidali) degli antipsicotici più datati. In realtà questa convinzione è stata più volta messa in discussione e ancora oggi alcuni dibattono se essi siano o no da preferire a quelli più datati.
Come stanno le cose? Diverse revisioni Cochrane si sono occupate della questione, confrontando sia vari antipsicotici atipici verso quelli di prima generazione, sia antipiscotici di seconda generazione tra loro. I risultati sono difficilmente riassumibili perchè evidenziano ora una certa superiorità di un farmaco rispetto ad un altro, ora una maggiore tollerabilità, ora una sostanziale equivalenza, per cui non è possibile dare un quadro generale, ma ogni farmaco va consideratosingolarmente.
Gli autori della metanalisi recensita in questa pillola sono partiti dalla constatazione che gli studi precedenti, in realtà, non avevano valutato in profondità gli effetti avversi dei vari farmaci, oltre che dal fatto che non comprendevano lavori recentementepubblicati.
I risultati sottolineano, in linea generale, che i vari farmaci hanno efficacia ed effetti collaterali tra loro variabili, per cui non appare molto sensato pensare in termini di effetto classe. Viene così confermata l'impressione che il lettore può

ricavare dalla consultazione delle varie revisioni Cochrane citate in bibliografia: quella di un quadro variopinto con molte sfaccettature.
Come concludere? Riteniamo rimanga sostanzialmente valido quanto si scrisse in alcune pillole precedenti : i dati disponibili suggeriscono che alcuni antipsicotici atipici potrebbero essere più efficaci di quelli di prima generazione, tuttavia gli effetti collaterali sono variabili e non necessariamente i farmaci più recenti presentano sempre una migliore tollerabilità. Un altro aspetto da considerare è che molti degli studi disponibili sono di breve durata (al massimo di 12 settimane) e solo pochi superano i sei mesi di follow-up. Questo è un fattore cruciale quando si devono trasferire nella pratica clinica i risultati degli RCT: la schizofrenia è una patologia a decorso cronico, che dura decenni. Pertanto quanto evidenzia la ricerca clinica può avere, nel singolo paziente, un valore relativo: l'uso di un farmaco risultato efficace negli RCT potrebbe essere limitato dalla comparsa a lungo termine di effetti collaterali non tollerabili, oppure l'efficacia dimostrata potrebbe scemare nel corso degli anni.
Infatti è esperienza abbastanza comune osservare che la risposta al trattamento è molto variabile: spesso è necessario somministrare al paziente vari antipsicotici durante i lunghi anni della malattia, provando e riprovando per trovare quello meglio tollerato e più utile.

Referenze

1. Hunter RH et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005.
2. Mota Neto JS, Soares B, Silveira da Mota Neto JI, Silva de Lima M. Amisulpride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2.
3. Wahlbeck K, Cheine MV, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4.
4. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.
5. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2.
6. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2.
7. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3.
8. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.
9. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3.
10. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.
11. Bagnall A, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4.
12. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2852
13. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1944