Antipsicotici di seconda versus prima generazione nella schizofrenia

Data 14 ottobre 2009
Categoria psichiatria_psicologia

Una metanalisi non conferma la superiorità degli antipsicotici atipici sui tipici in termini di efficacia (specie sui sintomi negativi) e sicurezza.

L'elevato costo degli antipsicotici di seconda generazione (atipici) ha alimentato il dibattito sui benefici di questa classe di farmaci rispetto agli antipsicotici di prima generazione (tipici). Precedenti revisioni sull'argomento risultano limitate dall'aver valutato come outcome solo l'efficacia complessiva, anche se dei farmaci di seconda generazione si enfatizza soprattutto l'ampio spettro di efficacia, in particolare il miglioramento di sintomi negativi, depressione e qualità della vita in misura maggiore rispetto agli antipsicotici di prima generazione.
La maggiore efficacia nel miglioramento di questi sintomi è stata considerata la caratteristica principale dell'atipicità dei farmaci di seconda generazione, oltre alla riduzione degli effetti extrapiramidali.
In precedenti metanalisi (ad eccezione delle revisioni della Cochrane), gli effetti avversi non sono stati valutati a fondo, pur essendo un importante criterio da considerare nella scelta di un farmaco. Inoltre, l'aumento progressivo di RCT sui farmaci antipsicotici rende necessaria l'esecuzione di nuove metanalisi, come questa qui presentata, che ha confrontato gli effetti degli antipsicotici di seconda generazione (amisulpride, aripiprazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo, ziprasidone e zotepina) rispetto a quelli di prima (aloperidolo è stato il farmaco di confronto in 95 studi) su diversi outcome (efficacia complessiva , sintomi positivi, negativi e depressivi, ricadute, qualità della vita, effetti avversi extrapiramidali, aumento di peso e sedazione) in pazienti affetti da schizofrenia o disordini correlati (disturbo schizoaffettivo, schizofreniforme o delirante).

Sono state selezionate (utilizzando il registro del Cochrane Schizophrenia Group, il website della FDA e precedenti revisioni di RCT in cui formulazioni orali di antipsicotici atipici venivano messe a confronto con antipsicotici tipici) 239 pubblicazioni relative a 150 studi in doppio cieco (per l'81% di durata =12 settimane) per un totale di 21533 pazienti (età media 36,2 anni ; durata media di malattia 11,8 anni), nel periodo di riferimento agosto 2005-ottobre 2006.

Per quanto concerne l'efficacia complessiva ed il miglioramento dei sintomi negativi, 5 antipsicotici atipici (aripiprazolo, quetiapina, sertindolo, ziprasidone e zotepina) non risultavano differire significativamente dagli antipsicotici tipici, mentre gli altri 4 (amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone) si sono dimostrati più efficaci. Il NNT per un responder aggiuntivo era compreso tra il 6 (95% CI 4-10) di amisulpride ed il 15 (9-36) di risperidone. Questi 4 farmaci sono risultati anche più efficaci di quelli di prima generazione nel trattamento di sintomi positivi e negativi.

L'eventuale ricaduta è stata riportata solo in 14 studi a lungo termine. Olanzapina (4 studi, 1008 soggetti, RR 0,67 , NNT 17), risperidone (5, 1174, 0,74 ,11) e sertindolo (1, 282, 0,17 ,14) hanno dimostrato di essere significativamente migliori rispetto agli antipsicotici di prima generazione, mentre per amisulpride, aripiprazolo e clozapina non è stata evidenziata alcuna differenza significativa (per gli altri atipici non erano disponibili studi valutabili).
La qualità di vita è stata riportata in 17 studi: solo amisulpride, clozapina e sertindolo sono risultati più efficaci dei farmaci di prima generazione nel miglioramento di questo outcome.
Per quanto riguarda gli effetti avversi, si è tenuto conto che gli antipsicotici di prima generazione si suddividono in farmaci ad elevata potenza (aloperidolo) ed a bassa potenza, equiparabili per efficacia, ma differenti in termini di tossicità.

Tutti gli antipsicotici di seconda generazione sono stati associati ad un minor numero di effetti extrapiramidali rispetto ad aloperidolo; tuttavia, ad eccezione di clozapina, olanzapina e risperidone,
i farmaci di seconda generazione non si sono mostrati migliori rispetto a quelli di prima generazione a bassa potenza.
Amisulpride, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo e zotepina (a differenza di aripiprazolo e ziprasidone) sono stati associati ad un significativo aumento del peso corporeo rispetto ad aloperidolo. Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra gli antipsicotici di seconda generazione e quelli di prima a bassa potenza.
Clozapina (NNH 5), quetiapina (13) e zotepina (NNH non significativo) hanno dimostrato di avere un maggior effetto sedativo rispetto ad aloperidolo, mentre l'aripiprazolo (33) è risultato avere un effetto sedativo significativamente inferiore. Rispetto agli antipsicotici di prima generazione a bassa potenza, solo la clozapina (13) è risultata significativamente più sedativa.
In 11 studi su clozapina, olanzapina e risperidone, i pazienti randomizzati a ricevere antipsicotici di prima generazione hanno anche ricevuto, a scopo profilattico, farmaci antiparkinson.
Clozapina ed olanzapina hanno indotto meno effetti extrapiramidali rispetto agli antipsicotici di prima generazione, nonostante i farmaci antiparkinson, ma l'entità dell'effetto era relativamente piccola.

È stato inoltre riscontrato che l'unica differenza significativa tra studi sponsorizzati e non sponsorizzati riguardava l'effetto della clozapina sui sintomi positivi. Quando gli studi sponsorizzati sono stati esclusi dall'analisi, l'efficacia di questo farmaco risultava ridotta (es. un effetto inferiore di -0,22 rispetto al -0,52 rilevato quando venivano considerati tutti gli studi), pur rimanendo significativa.

Questa metanalisi non conferma dunque la superiorità degli antipsicotici atipici sui tipici in termini di efficacia (specie sui sintomi negativi) e sicurezza.

Commento

I risultati della metanalisi sono stati anche rapportati a 2 studi di efficacia: lo studio CATIE (Lieberman JA et al. N Engl J Med 2005; 353: 1209–23) e lo studio CUtLASS (Jones PB et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1079–86), in cui l'attenzione era stata focalizzata sull'efficacia clinica in un contesto più realistico. I risultati degli studi CATIE e CUtLASS suggeriscono che gli antipsicotici di prima generazione di media potenza (es. perfenazina, sulpride) potrebbero essere più appropriati, perché meno propensi a dare effetti extrapiramidali, aumento di peso o sedazione.
Inoltre, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, l'uso di aloperidolo come comparator negli studi selezionati potrebbe aver costituito un bias a favore degli antipsicotici di seconda generazione. Ad esempio, paragonare gli antipsicotici di seconda generazione a quelli di prima ad elevata potenza potrebbe aver determinato una maggiore frequenza di effetti extrapiramidali, è stato evitato il confronto con gli antipsicotici di media potenza (tendenzialmente efficaci quanto gli antipsicotici di seconda generazione, ma meno propensi rispetto all'aloperidolo ad indurre parkinsonismo). Inoltre le alte dosi a cui sono stati somministrati gli antipsicotici di prima generazione potrebbero aver ulteriormente favorito (in termini di effetti avversi) gli antipsicotici di seconda.

Gli antipsicotici di seconda generazione (il cui costo/efficacia non è stato dimostrato) non costituiscono un gruppo omogeneo di farmaci, perché differiscono per efficacia, sicurezza, proprietà farmacologiche e costi, quindi un'impropria generalizzazione può generare confusione. Questa metanalisi fornisce ai clinici dei dati utili per personalizzare il trattamento dei pazienti schizofrenici, basandosi proprio su efficacia, eventi avversi e costo dei vari farmaci e tenendo conto anche della variabilità delle risposte individuali.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato dal National Institute of Mental Health.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici

Leucht S et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009;373:31-41.

Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. Lancet 2009; 373: 4-5.

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