Antipsicotici di seconda generazione nel trattamento della schizofrenia

Data 27 dicembre 2009
Categoria psichiatria_psicologia

L'olanzapina presentava un'efficacia maggiore rispetto ad aripiprazolo, quetiapina, risperidone e ziprasidone ed una efficacia simile rispetto ad amisulpride e clozapina. Risperidone era meno efficace di olanzapina, ma più efficace di quetiapina e ziprasidone.

La scelta del trattamento farmacologico più idoneo per la schizofrenia rimane ancora controverso. Gli antipsicotici di seconda generazione, che causano meno effetti di tipo extrapiramidale, sono stati introdotti negli anni '90 e attualmente il dibattito si focalizza sulla loro maggiore efficacia clinica rispetto ai meno costosi principi attivi di prima generazione, come l'aloperidolo.
Metanalisi recenti (Davis JM et al. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 553-64; Leucht S et al. Lancet in press) hanno concluso che alcuni antipsicotici di seconda generazione (amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone) sono più efficaci rispetto a quelli di prima generazione, ma successive evidenze hanno dimostrato che per il confronto erano stati scelti antipsicotici di prima generazione inappropriati, anche in riferimento alla dose del comparator o all'assenza di una medicazione profilattica con un antiparkinson.

Questa metanalisi di trial randomizzati in cieco nei quali è stato effettuato un confronto testa a testa fra gli antipsicotici di seconda generazione, aveva l'obiettivo di delineare quali fra questi farmaci fosse maggiormente efficace nel trattamento della schizofrenia o dei disturbi correlati (schizoaffettivo, schizofreniforme o disturbo delusionale).
La ricerca dei trial è stata effettuata nelle banche dati della Cochrane Schizophrenia Group's (CGS) (fino al maggio 2007) e in MEDLINE (durante il mese di settembre 2007), definendo come outcome primario la differenza dello score totale sulla Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e come outcome secondari i subscore dei sintomi positivi e negativi e la percentuale di drop out per inefficacia terapeutica.

A fronte di 3620 citazioni, sono state selezionate 293 pubblicazioni relative a 78 studi, per un totale di 167 bracci rilevanti e 13558 pazienti: 9 studi includevano l'amisulpride, 4 l'aripiprazolo, 28 la clozapina, 48 l'olanzapina, 21 la quetiapina, 44 il risperidone, 2 il sertindolo, 9 lo ziprasidone e 2 la zotepina.

Per quanto riguarda l'outcome primario (PANSS total score) i risultati possono essere così schematizzati:

Amisulpride

nessuna differenza significativa rispetto ad olanzapina (n=701), risperidone (n=291), e ziprasidone (N=122).

Aripiprazolo

si è dimostrato meno efficace di olanzapina in 2 studi sponsorizzati dalla ditta produttrice dell'aripiprazolo (N=794, differenza media pesata=5.0, p=0.002); altri 2 studi non hanno evdenziato differenze significative rispetto al risperidone (N=372).

Clozapina

nessuna differenza significativa rispetto a olanzapina (N=619), quetiapina (N=232), risperidone (N=466) e ziprasidone (N=146). Si è dimostrata significativamente più efficace di zotepina (N=59, differenza media pesata = –6.0, p=0.002).

Olanzapina

si è dimostrata significativamente più efficace di aripiprazolo (N=794, differenza media pesata = –5.0, p=0.002), quetiapina (N=1449, differenza media pesata = –3.7, p<0.001), risperidone (N=2,404, differenza media pesata = –1.9, p=0.006) e ziprasidone (N=1291, differenza media pesata = –8.3, p<0.001). Nessuna differenza significativa rispetto a amisulpride (N=701) e clozapina (N=619).

Quetiapina

si è dimostrata significativamente meno efficace di olanzapina (n=1449, differenza media pesata=3.7, p<0.001) e risperidone (N=1953, differenza media pesata=3.2, p=0.003). Nessuna differenza rispetto a clozapina (N=232) e ziprasidone(N=710).

Risperidone

si è dimostrato significativamente più efficace di quetiapina (N=1953, differenza media pesata =–3.2, p=0.003) e ziprasidone (N=1016, differenza media pesata=–4.6, p=0.002) e meno efficace di olanzapina (N=2404, differenza media pesata=1.9, p=0.006). Nessuna differenza rispetto a amisulpride (N=291), aripiprazolo (N=372), clozapina (N=466) e

sertindolo(N=493).

Sertindolo

nessuna differenza significativa tra sertindolo e risperidone in 2 studi sponsorizzati dalla ditta produttrice del sertindolo.
Ziprasidone: si è dimostrato meno efficace di olanzapina (N=1291, differenza media pesata=8.3, p<0.001) e risperidone (N=1016, differenza media pesata=4.6, p=0.002). Nessuna differenza rispetto a amilsulpride (N=122), clozapina (N=146) e quetiapina (N=710).

Zotepina

si è dimostrata meno efficace di olanzapina

Per quanto riguarda l'outcome secondario, i risultati hanno evidenziato che un tasso sostanziale delle differenze di efficacia erano da ricondurre ad un miglioramento dei sintomi positivi, ad eccezione dell'olanzapina che in questo senso non si è dimostrata più efficace del risperidone. Al contrario, non sono state dimostrate differenze per i sintomi negativi, ad eccezione della superiorità della quetiapina quando confrontata alla clozapina in 2 piccoli studi cinesi sul primo episodio di schizofrenia.
La percentuale di drop out per scarsa efficacia era coerente con i risultati riportati per l'outcome primario, ad eccezione di una maggiore efficacia della clozapina rispetto al risperidone e dell'amisulpride rispetto allo ziprasidone.
Infine, un'analisi di sensibilità dei dati ha permesso di evidenziare che in quegli studi in cui la clozapina è stata impiegata a dosi medie di 400 mg/die, si è registrata una sua superiorità rispetto al risperidone (N=2, N=335, differenza media pesata=-6.6), ma non all'olanzapina (N=2, N=154, differenza media pesata=2.4).

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori concludono che l'olanzapina presentava un'efficacia maggiore rispetto ad aripiprazolo, quetiapina, risperidone e ziprasidone ed una efficacia simile rispetto ad amisulpride e clozapina. Risperidone era meno efficace di olanzapina, ma più efficace di quetiapina e ziprasidone.
I risultati sono da attribuirsi ad un miglioramento dei sintomi positivi rispetto ai sintomi negativi.

Commento

Questa metanalisi, quindi, sottolinea che all'interno della classe degli antipsicotici di seconda generazione alcuni sembrano essere più efficaci di altri nel trattamento della schizofrenia, primo fra tutti la clozapina a dosaggi medi di 400mg/die, senza però tralasciare l'importanza dell'impatto sulla spesa sanitaria e degli effetti avversi. Gli autori sottolineano inoltre i limiti di una metanalisi ed invitano i medici a tenere presenti diverse variabili nella prescrizione di tali farmaci a pazienti affetti da schizofrenia.

Conflitto di interesse

Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimenti bibliografici

Leucht S et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009;166: 152-63.

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