



## Antipsicotici atipici poco efficaci e sicuri negli psicotici over 40

**Data** 04 dicembre 2012  
**Categoria** Clinica

Gli antipsicotici atipici sembrano essere inefficaci nei pazienti al di sopra dei 40 anni e comportare un alto rischio di eventi avversi. È questa la conclusione di uno studio randomizzato americano pubblicato online sul Journal of Clinical Psychiatry.

Lo studio, coordinato da Dilip Jeste, della University of California di San Diego (nonché attuale presidente dell'American Psychiatric Association) ha evidenziato un'assenza di miglioramenti significativo della psicopatologia e un'alta incidenza cumulativa di sindrome metabolica (36,5% entro un anno dall'inizio del trattamento) e di eventi avversi gravi e non (rispettivamente 23,7% e 50,8%) nei pazienti trattati con i quattro antipsicotici più utilizzati: aripirazolo, olanzapina, quetiapina e risperidone.

Gli autori hanno definito i risultati "preoccupanti" e "che fanno riflettere", specie in considerazione del fatto che il trial era stato progettato per mimare da vicino l'impiego di questi agenti nel mondo reale e i pazienti potevano in qualche modo scegliere quale farmaco da prendere.

Attualmente, la maggior parte gli antipsicotici atipici sono approvati per la schizofrenia e il disturbo bipolare, ma sono comunemente usati off-label anche per altre patologie, tra cui la demenza e disturbo post-traumatico da stress (PTSD).

C'è però un timore crescente per le possibili problematiche cardiovascolari e metaboliche associate questi farmaci, in particolare olanzapina, e la Food and Drug Administration ha di recente diramato un warning sui possibili eventi avversi cerebrovascolari e fatto inserire nel foglietto illustrativo un'avvertenza speciale sull'aumento della mortalità associato al loro impiego nella psicosi correlata alla demenza. Inoltre, ci sono pochi dati sugli outcome a lungo termine dell'uso di questi agenti.

I ricercatori hanno quindi provato a confrontare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine dei quattro antipsicotici atipici più utilizzati in 332 pazienti di età superiore ai 40 anni con una diagnosi di psicosi associata alla schizofrenia, disturbi dell'umore, PTSD o demenza.

I pazienti sono stati seguiti per un massimo di 2 anni e gli autori hanno valutato i risultati, tra cui i marker metabolici principali come l'indice di massa corporea (BMI), la pressione arteriosa, la glicemia a digiuno, il colesterolo e i trigliceridi, nonché l'aderenza, la psicopatologia e gli eventi avversi dopo 6 e 12 settimane e, successivamente, ogni 16 settimane. I sintomi psicopatologici sono stati misurati con la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Nel complesso, hanno trovato un'incidenza elevata di eventi avversi gravi con quetiapina (38,5% contro il 19% per gli altri tre farmaci;  $P = 0,002$ ), la cui assunzione è stata di conseguenza interrotta a metà dello studio. La percentuale di pazienti che hanno interrotto l'assunzione del farmaco prima della fine dei 2 anni di follow-up è risultata compresa tra il 78,6% con quetiapina e 81,5% con aripirazolo.

Anche se l'intento dei ricercatori era quello di trattare i pazienti per 2 anni, la durata media della terapia si è rivelata di soli 6 mesi circa, al termine dei quali i partecipanti hanno sospeso l'assunzione o hanno cambiato farmaco per via degli effetti collaterali o di una mancanza di efficacia. Infatti, il tempo medio di interruzione è stato di 26 settimane.

L'interruzione precoce potrebbe riflettere "un significativo miglioramento clinico o, quanto meno, il rispetto delle linee guida che raccomandano l'utilizzo degli antipsicotici atipici per il più breve tempo possibile, soprattutto nei pazienti con demenza" scrivono i ricercatori.

L'interruzione è stata dovuta nel 51,6% dei casi agli effetti collaterali, nel 26,9% alla mancanza di efficacia e nel 21,5% ad altri motivi.

È emerso, inoltre, che i pazienti con un rischio maggiore di sviluppare sindrome metabolica tendevano ad escludere olanzapina come opzione di trattamento. Tuttavia, i diversi gruppi non hanno mostrato differenze nelle variazioni dei parametri metabolici nel tempo.

"I vantaggi riportati di aripirazolo rispetto a olanzapina sul fronte metabolico non sono confermati dal nostro studio"



scrivono gli autori. Al contrario, la ricerca mostra un lieve aumento dell'incidenza di sindrome metabolica con aripiprazolo, ma questo risultato, secondo i ricercatori, è probabilmente legato al fatto che i pazienti che hanno scelto questo farmaco erano a rischio più alto di sindrome metabolica rispetto a coloro che hanno optato per olanzapina.

In più, il gruppo di Jeste non ha trovato miglioramenti significativi del punteggio della BPRS nei 6 mesi di terapia. "Anche se si è vista qualche differenza significativa tra i quattro farmaci, il profilo rischio-beneficio complessivo degli antipsicotici nei pazienti sopra i 40 anni non è risultato favorevole, indipendentemente dalla diagnosi e dall'agente" afferma Jeste in un comunicato stampa della UCSF, aggiungendo che "lo studio suggerisce come l'uso off-label di questi farmaci in questi pazienti dovrebbe essere di breve durata e fatto con estrema cautela".

Tra i limiti dello studio, vi sono il fatto che i risultati potrebbero non essere estrapolabili ai pazienti più giovani e ai nuovi antipsicotici come lurasidone o iloperidone, e che non si può concludere che ogni evento avverso fosse correlato al farmaco, con una relazione causa-effetto.

Ciononostante, concludono gli autori, i risultati suggeriscono come al momento non ci siano "alternative terapeutiche approvate dall'FDA sicure ed efficaci" per questa popolazione di pazienti. In più, l'alto costo dei degli antipsicotici più nuovi ne rende l'uso problematico.

Anche se, affermano i ricercatori, i risultati non suggeriscono che gli antipsicotici studiati debbano essere banditi del tutto in questi pazienti, i dati indicano che, quando li si utilizza in modo prolungato, occorre molta cautela. Inoltre, sottolineano, bisognerebbe ricorrere ai trattamenti psicosociali ogni volta che è possibile.

"Se non se ne può fare a meno, questi farmaci andrebbero somministrati in dosi basse, per breve tempo, monitorando attentamente gli effetti collaterali" afferma Jeste nel comunicato stampa, aggiungendo che "chiaramente, c'è un bisogno assoluto di sviluppare e testare nuove terapie che siano sicure ed efficaci nelle persone anziane con disturbi psicotici".

Jin H, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of four atypical antipsychotics in patients over age 40: A trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry* 2012; doi: 10.4088/JCP.12m08001.

*Cardiovasc Ther.* 2012 Oct;30(5):e212-8. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00267.x. Epub 2011 Apr 1.