Antipsicotici migliorano capacità cognitive nel primo episodio di schizofrenia

Data 04 maggio 2010
Categoria psichiatria_psicologia

Il trattamento con antipsicotici è associato ad un moderato miglioramento nelle risposte ai test cognitivi dei pazienti al primo episodio di schizofrenia o con disturbo schizofreniforme.

Il deterioramento cognitivo è spesso uno dei sintomi d'esordio della psicosi e persiste per tutta la vita del paziente indipendentemente dalla remissione della malattia, per questo motivo è un target terapeutico molto importante.

Gli studi sugli effetti cognitivi degli antipsicotici si sono intensificati dopo l'introduzione in commercio dei neurolettici di seconda generazione; tra questi forse il più importante è stato lo studio **CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of InterventionEffectiveness)** che ha riportato un miglioramento della funzione cognitiva dopo due mesi di terapia con olanzapina, perfenazina, quetiapina o risperidone, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Lieberman et al., NEJM 2005, 353: 1209-23; Keefe et al., Arch Gen Psychiatry 2007, 64: 633-647).

Il presente studio (European First Episode Schizophrenia Trial - **EUFEST**), multicentrico (50 centri di 13 stati Europei, tra cui l'Italia, ed Israele), randomizzato, in aperto,ha come obiettivo il confronto delle abilità cognitive di pazienti al primo episodio di schizofrenia assegnati casualmente ed in aperto ad uno dei due bracci di terapia: aloperidolo oppure uno dei quattro antipsicotici atipici (amisulpiride, olanzapina, quetiapina o ziprasidone). Per aumentare l'accettabilità e la generalizzabilità dei risultati dello studio sono stati inclusi anche pazienti che solitamente vengono esclusi dagli studi di efficacia (abuso di sostanze o pazienti che non potrebbero essere inclusi in studi in doppio cieco per motivi di sicurezza o per altre ragioni).

I partecipanti (N=498) erano pazienti di età compresa tra i 18 ed i 40 anni che soddisfavano i criteri del DSM IV per la diagnosi di schizofrenia o disordine schizofreniforme, diagnosi confermata con la Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus. Criteri di inclusione erano: recente insorgenza di psicosi (<2 anni tra l'insorgenza dei sintomi positivi e l'inclusione dello studio), meno di 2 settimane di esposizione a farmaci antipsicotici nell'anno precedente, meno di 6 settimane di tempo di esposizione a farmaci antipsicotici nella vita.

I pazienti sono stati casualmente assegnati per mezzo di un sistema computerizzato centralizzato ad un trattamento in aperto con aloperidolo (1-4 mg/die, N=103), amisulpiride (200-800 mg/die, N=104), olanzapina (5-20 mg/die, N=105), quetiapina (200-750 mg/die, N=104), ziprasidone (40-160 mg/die, N=82). Era concesso l'utilizzo di benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, antidepressivi e anticolinergici sia prima che durante il trial, mentre non era permessa una terapia concomitante con altro antipsicotico.

Per valutare l'eventuale miglioramento della performance cognitiva ai pazienti sono stati somministrati 5 test all'inizio dello studio e dopo 6 mesi di terapia: Rey Auditory Verbal Learning Test, Trail Making Test, Part A and Part B, Purdue Pegboard Test e Digit Symbol Coding.
Di 40 dei 498 pazienti sono stati persi i dati dell'inizio studio e 172 hanno completato solo ≤2 test cognitivi e sono di conseguenza stati esclusi dallo studio.
Dei 286 pazienti inclusi il 29% non aveva mai assunto antipsicotici, il 24,5% aveva assunto un antipsicotico di prima generazione ed il 46,5% un antipsicotico di seconda generazione. Prima della randomizzazione al farmaco in studio l'11,2% dei pazienti aveva ricevuto un farmaco anticolinergico per il trattamento dei disturbi extrapiramidali dovuti alla terapia antipsicotica. Durante i primi 6 mesi del trial l'anticolinergico è stato inserito in terapia al 18,5% dei pazienti.
Dopo 6 mesi di follow-up i dosaggi giornalieri medi di antipsicotico assunti erano i seguenti: 2,5 mg di aloperidolo, 455 mg di amisulpiride, 12 mg di olanzapina, 458 mg di di quetiapina e 98 mg di ziprasidone.
Dopo un'accurata indagine statistica dei dati raccolti è risultato che non vi erano differenze statisticamente significative nel miglioramento della valutazione cognitiva tra i 5 gruppi di terapia, è stato notato un significativo miglioramento nel tempo delle abilità cognitive ($p<0,001$) ma senza differenze tra i diversi bracci di trattamento ($p=0,42$).

Commento

I risultati di questo studio hanno evidenziato un minimo vantaggio con l'utilizzo di antipsicotici atipici rispetto agli antipsicotici di prima generazione in termini di miglioramento delle performance cognitive, a differenza di quanto era emerso in altri studi e meta-analisi precedenti; una spiegazione plausibile di questo la si può trovare nell'utilizzo di dosi di aloperidolo relativamente basse rispetto a quelle utilizzate in altri lavori. Di conseguenza si può ipotizzare che se elevati dosaggi di aloperidolo influiscono negativamente sulle abilità cognitive del paziente, un basso dosaggio non ha differenze significative rispetto ai neurolettici più nuovi.
Limiti di questo studio sono l'aver utilizzato scale di valutazione più facilmente comprensibili (NOTA: proposta di modifica, sulla base dell'originale "a more comprehensive cognitive battery…": "la scelta di scale di valutazione limitate"), l'essere uno studio in aperto che può aver introdotto un bias di "expectation", infine il fatto che gli antipsicotici utilizzati dai pazienti prima del trial possono aver influenzato l'aspetto cognitivo.

Il trattamento con antipsicotici è associato ad un moderato miglioramento nelle risposte ai test cognitivi dei pazienti al primo episodio di schizofrenia o con disturbo schizofreniforme. L'entità di questo miglioramento non è statisticamente differente tra aloperidolo o antipsicotici di seconda generazione.

Conflitto di interesse

Alcuni autori hanno ricevuto sovvenzioni da diverse case farmaceutiche.

Dottoressa Daniela Carli

Riferimenti bibliografici

Davidson M. et al., Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). Am J Psychiatry 2009; 166: 631-4.

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