

SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'ARIPIPRAZOLO PER IL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

La schizofrenia rappresenta il più grave disturbo psichiatrico, per l'intensità della sintomatologia, per l'elevata tendenza alla ricorrenza degli episodi, per la frequente cronicizzazione e per la possibile evoluzione verso un quadro di deterioramento clinico e psicosociale. La schizofrenia viene considerata una malattia poligenica e multifattoriale, con manifestazioni sintomatologiche polimorfe, con possibili implicazioni di un alterato neurosviluppo e caratterizzata da fasi di remissione e frequenti ricadute. L'ipotesi eziopatologica prevede multipli meccanismi trascrizionali e alterato *signaling* di membrana che sembrano convergere in una via comune finale di disfunzione dopaminergica (1) e di possibile sinaptopatia, con interessamento della sinapsi glutammatergica (2). Le principali finalità dell'intervento farmacologico sono la remissione dell'episodio in fase acuta, la prevenzione delle ricadute e della cronicizzazione. Il trattamento farmacologico d'elezione prevede l'uso di antipsicotici, che è possibile distinguere in: antipsicotici di prima e seconda generazione (4). Gli antipsicotici di seconda generazione (atipici) hanno gradualmente sostituito gli antipsicotici tradizionali (tipici) caratterizzati da un'elevata incidenza di effetti indesiderati di tipo neurologico quali effetti extrapiramidali acuti e discinesia tardiva.

Aripiprazolo è il primo agonista parziale della dopamina ad essere stato approvato dalle autorità regolatorie sulla base degli studi controllati che hanno dimostrato un adeguato rapporto efficacia/tollerabilità. Grazie al suo particolare meccanismo d'azione, l'aripiprazolo differisce notevolmente dagli antipsicotici tipici e atipici attualmente commercializzati. Il suo effetto antipsicotico è verosimilmente dovuto all'azione sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici $5-HT_{1A}$ e $5-HT_{2A}$ (4). In particolare, l'aripiprazolo si comporta da agonista parziale nei confronti dei recettori dopaminergici D_2 e serotoninergici $5-HT_{1A}$ e da antagonista nei confronti dei recettori serotoninergici $5-HT_{2A}$. Essendo l'aripiprazolo un agonista parziale ad alta affinità per il recettore dopaminergico D_2 (occupa più del 90% di tali recettori), in presenza di bassi livelli di dopamina endogena agisce da agonista funzionale dei recettori D_2 compensando la bassa attività dopaminergica mentre, se i livelli di dopamina sono elevati, agisce sostanzialmente come un

antagonista funzionale riducendo l'iperattività dopaminergica. È stato pertanto ipotizzato che l'aripiprazolo possa influenzare il sistema dopaminergico in modo differente a seconda della regione interessata. La riduzione dell'iperattività dopaminergica mesolimbica potrebbe spiegare l'efficacia del farmaco sui sintomi positivi della schizofrenia, mentre la compensazione dell'ipoattività dopaminergica a livello mesocorticale potrebbe contribuire al miglioramento dei sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia. All'attività di agonismo parziale dei recettori 5-HT_{1A} è probabilmente attribuibile un effetto ansiolitico; infatti, questo recettore ha dimostrato su modelli animali un importante ruolo nello sviluppo di sintomi ansiosi e nella vulnerabilità allo stress (5;6). Per ciò che riguarda la schizofrenia, l'affinità generale per i recettori serotoninergici 5-HT è reputata una caratteristica fondamentale nella terapia della schizofrenia e particolarmente nella risposta clinica agli antipsicotici atipici (7). L'aripiprazolo mostra inoltre, come altri antipsicotici atipici, un'attività antagonista per i recettori 5-HT_{2A} (8), anch'essa ipotizzata vantaggiosa nei sintomi negativi e affettivi (9;10) e protettiva nei confronti dei sintomi extrapiramidali. È stata anche dimostrata un'elevata affinità del farmaco per recettori D₃ (probabile agonismo parziale) e 5-HT₇ e un'azione di agonista inverso del recettore 5-HT_{2B}, caratteristica particolare il cui ruolo non è ancora ben chiarito (11). Infine, a differenza di altre molecole antipsicotiche, l'aripiprazolo mostra una moderata affinità per recettori H₁ e H₃, e un'affinità da scarsa a moderata per i recettori H₂ e H₄, adrenergici e muscarinici (11).

Una recente revisione sistematica ha offerto una chiara panoramica sull'efficacia e la sicurezza dell'aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia (12). Nei 14 studi sottoposti ad analisi, l'efficacia della terapia antipsicotica è stata quantificata attraverso la Scala di valutazione *PANSS* (*Positive And Negative Schizophrenic Symptoms*). La *PANSS* si compone di 30 nuovi item, articolati in 3 distinti cluster: uno per i sintomi positivi (7 item), uno per quelli negativi (7 item) ed uno per i sintomi psicopatologici generali (16 item). I sintomi sono valutati su una scala a 7 punti. La valutazione prevede due fasi: una fase iniziale, non codificata, di raccolta dell'anamnesi, in cui si valutano gli aspetti comportamentali e interpersonali ed una successiva fase, codificata, che riguarda gli aspetti legati alla patologia. I risultati sulla sicurezza dell'aripiprazolo sono stati ottenuti considerando l'incidenza di effetti extrapiramidali (*EPSE*). Nello studio di Oya et al. (2015) (13), l'aripiprazolo ha mostrato una rapida insorgenza d'azione e miglioramenti nei sintomi psicotici rispetto al placebo. Significativa superiorità è stata osservata nel punteggio totale nella scala *PANSS* (SMD = -0,65, IC 95% = -0,90 a -0,41, P <0,00001, I₂ = 75%, tre confronti, n = 1,126), nel punteggio

di sottoscala positivo PANSS (SMD = -0,85, IC 95% = da -1,01 a -0,69, P <0,00001, I2 = 0%, due confronti, n = 729) e nel punteggio di sottoscala negativo (SMD = -0,44, IC 95% = -0,59 a - 0,28, P <0,00001, I2 = 0%, due confronti, n = 729) confermando l'efficacia dell'aripiprazolo con miglioramenti statisticamente significativi nei sintomi psicotici. Per rispondere alla necessità di studi "testa a testa" tra i vari antipsicotici atipici e cercare di chiarire le differenze di efficacia clinica, Leucht et al. (2009; 2013) (14;15) hanno condotto due meta-analisi confrontando i diversi antipsicotici. Rispetto al placebo, i pazienti sottoposti a trattamento attivo hanno confermato la maggiore efficacia in tutti i parametri considerati (miglioramento globale, sintomi positivi e negativi, prevenzione delle ricadute, tempi di interruzione del trattamento). Il miglioramento in questi parametri è uguale a quello ottenuto con l'aloiperidolo, con l'eccezione dei sintomi negativi e di alcuni parametri di esito (tempi di trattamento, interruzioni, risposta clinica definita come diminuzione $\geq 30\%$ della PANSS), dove l'aripiprazolo ha mostrato una maggiore efficacia. Rispetto ad altri antipsicotici tipici (aloiperidolo, perfenazina), tuttavia, non si è osservato alcun beneficio significativo dell'aripiprazolo (Leucht et al. (2009; 2013) (14;15).

Studi recenti hanno invece evidenziato come l'aripiprazolo sia risultato meno efficace di olanzapina e di amisulpride (punteggi totali PANSS) (15;16;18), mentre non si sono osservate differenze significative rispetto al risperidone. La maggior parte degli studi che hanno utilizzato l'aripiprazolo in popolazioni cliniche definisce il farmaco come "ben tollerato" e riporta eventi avversi da lievi a moderati, spesso risolti entro la prima settimana di trattamento. Per quanto riguarda i sintomi di carattere 'generale' (cefalea, agitazione, ansia, insonnia, nausea, dispnea, vomito e costipazione) essi non hanno mostrato differenze significative rispetto al placebo, anche se si sono presentati in misura superiore a quest'ultimo. In ogni caso i sintomi di carattere generale non si sono presentati con frequenza tale da generare interruzioni del trattamento in misura significativa rispetto al placebo.

Nella maggior parte degli studi clinici, ad eccezione dello studio condotto da Oya et al. (2015), l'aripiprazolo ha causato un aumento di peso clinicamente rilevante rispetto al placebo. Viceversa, rispetto ad altri antipsicotici quali clozapina, risperidone e olanzapina, l'aripiprazolo ha determinato un aumento di peso meno significativo (16,18). Non è emersa invece alcuna differenza significativa rispetto agli antipsicotici tipici (14;15). Negli studi clinici con aripiprazolo, non sono state riportate differenze significative nel tasso d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso

diabete) o in quello di comparsa di valori anormali della glicemia in confronto al placebo. L'aripiprazolo ha indotto aumenti della glicemia significativamente inferiori rispetto a risperidone, olanzapina e clozapina (18, 19). Di minore rilevanza clinica sono state le modificazioni nel metabolismo lipidico osservate con aripiprazolo rispetto ad olanzapina. *Una meta-analisi Cochrane (21) ha riportato che l'aripiprazolo, rispetto agli antipsicotici tipici, presenta una minor incidenza di sintomi extrapiramidali, soprattutto acatisia.* Diversi studi hanno esaminato il confronto diretto dell'aripiprazolo con antipsicotici atipici, giungendo alla conclusione che l'aripiprazolo causa una minore incidenza di sintomi extrapiramidali rispetto al risperidone (18) ma nessuna differenza significativa è stata osservata nell'EPSE generale rispetto agli altri antipsicotici di seconda generazione (16, 18). Contrastante è stato il parere di Thomas et al. (20), per i quali invece l'aripiprazolo ha aumentato significativamente l'insorgenza di acatisia, rispetto a olanzapina, ziprasidone e risperidone. Il confronto con placebo ha evidenziato un aumento significativo di acatisia nei pazienti trattati con il farmaco (16,28). In nessuno studio tra quelli analizzati si è osservata una differenza significativa nell'insorgenza della sindrome parkinsoniana. Due revisioni hanno dimostrato che l'aripiprazolo era associato all'utilizzo di farmaci antiparkinsoniani in misura significativamente inferiore rispetto agli antipsicotici atipici (prove di qualità modesta) (14, 15) ad eccezione della clozapina rispetto alla quale l'aripiprazolo sembrerebbe causare un aumento dell'incidenza di parkinsonismo (15).

CONCLUSIONI

Gli agonisti parziali per i recettori della dopamina presentano caratteristiche innovative sul piano farmacodinamico e del meccanismo di azione. Aripiprazolo è il primo di questa classe di farmaci ad essere a disposizione del clinico. Sul piano dell'efficacia l'aripiprazolo è superiore in PANSS totale, positivo e negativo, rispetto al placebo, tuttavia rispetto agli antipsicotici tipici (di prima generazione) presenta un profilo di efficacia quasi analogo. Rispetto all'aloiperidolo presenta ridotti benefici sulla dimensione positiva ('trasformazione della realtà') ma superiori sulla dimensione negativa (apatia-abulia-impovertimento). L'aripiprazolo ha un profilo di efficacia analogo anche a quello rilevabile negli studi controllati degli antipsicotici 'atipici', è stata dimostrata una sua inferiorità solo rispetto ad olanzapina e amisulpride. Trial futuri a lungo termine con confronti "head-to-head" con altri antipsicotici atipici potranno chiarire definitivamente la posizione

dell'aripiprazolo rispetto agli altri antipsicotici di nuova generazione. Le caratteristiche farmacodinamiche della molecola suggeriscono una sua specifica efficacia nel trattamento dei primi episodi, e dei casi a prevalente sintomatologia negativa. Rispetto ad altri farmaci a disposizione, aripiprazolo mostra un profilo di sicurezza e di tollerabilità altamente soddisfacente. Ciò è di notevole importanza in una patologia dove l'aderenza al trattamento e la maneggevolezza del farmaco sono fattori determinanti per il buon esito di una terapia a lungo termine. Tollerabilità e sicurezza sono punti centrali nella scelta di un farmaco antipsicotico, a parità dei parametri di efficacia. La scelta di un farmaco per la terapia della schizofrenia deve tenere conto della lunga durata del trattamento e della necessità di ottenere una costante aderenza alla prescrizione medica. In questo contesto la massima sicurezza e la minimizzazione degli effetti indesiderati sono fattori determinanti per il successo della terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 549-562.
2. Crabtree GW, Gogos JA. Synaptic plasticity, neural circuits, and the emerging role of altered short-term information processing in schizophrenia. *Front Synaptic Neurosci* 2014; 6: 28.
3. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(8): 776-786.
4. Shirley M, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs* 74: 1097-1110.
5. Olivier B, Pattij T, Wood SJ, Oosting R, Sarnyai Z, Toth M. *The 5-HT(1A) receptor knockout mouse and anxiety*. *Behav Pharmacol* 2001; 12:439-50.
6. De Vry J, Schreiber R, Melon C, Dalmus M, Jentsch KR. *5-HT1A receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:487-95.
7. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. *Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1159-72.
8. McQuade RD, Burris KD, Jordan S, Tottori K, Kurahashi N, Kikuchi T. *Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer*. *Int J Neuropsychopharm* 2002;5(Suppl 1): S176-S176.
9. Leysen JE, Janssen PM, Schotte A, Luyten WH, Megens AA. *Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors*. *Psychopharmacology Berl* 1993;112(Suppl 1):CS40-S54.
10. Rao ML, Moller HJ. *Biochemical findings of negative symptoms in schizophrenia and their putative relevance to pharmacologic treatment. A review*. *Neuropsychobiology* 1994;30:160-72.
11. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, et al. *Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology*. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1400-11.
12. Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB, Storpirtis S, Aguiar PM. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jun 15.
13. Oya K, Kishi T, Iwata N (2015) Efficacy and tolerability of aripiprazole once monthly for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:2299–2307.
14. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373(9657):31–41.

15. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951–962.
16. Bai Z, Wang G, Cai S, Ding X, Liu W, Huang D, Shen W, Zhang J, Chen K, Yang Y, Zhang L, Zhao X, Ouyang Q, Zhao J, Lu H, Hao W (2017) Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical anti-psychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: a network meta-analysis. *Schizophr Res* 185:73–79.
17. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F et al (2009) A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(2):152–163.
18. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al (2014) Aripiprazole versus other atypical anti-psychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD006569.
19. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123(2–3):225–233.  [10.1016/j.schres.2010.08.011](https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.011)
20. Thomas JE, Caballero J, Harrington CA (2015) The incidence of akathisia in the treatment of schizophrenia with aripiprazole, asenapine and lurasidone: a meta-analysis. *Curr Neuropharmacol* 13(5):681–691.
21. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG (2008) Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD006617
22. Belgamwar RB, El-Sayeh HG (2011) Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD006622.