



**Antipsicotici nel trattamento
della schizofrenia
in pazienti adulti
Documento di confronto**

a cura della Commissione Regionale del Farmaco

*Documento PTR n. 336
Giugno 2022*

Documento di confronto tra gli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti

Premessa.

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico maggiore caratterizzato da un'alterazione marcata della percezione, dell'ideazione, dell'umore e del comportamento. [Tandon 2013]

Spesso insorge in età precoce e può condurre a esiti di disabilità.

Studi epidemiologici indicano una prevalenza lifetime nell'adulto della schizofrenia dello 0,7% circa [McGrath et al. 2008; Moreno-Küstner et al. 2018; van der Werf et al. 2014], anche se la stima varia in base al Paese in cui lo studio è stato condotto, alle caratteristiche demografiche del campione, all'approccio utilizzato per definire i casi, al metodo utilizzato per la conferma della diagnosi ed ai criteri diagnostici di riferimento.

Si presenta come patologia eterogenea con dimensioni sintomatologiche multiple (sintomi positivi, negativi, disorganizzazione del pensiero e del comportamento, alterazioni cognitive, compromissione del funzionamento personale, interpersonale e sociale) e con una sostanziale variabilità nelle manifestazioni cliniche, nel decorso della malattia e nella risposta al trattamento. Solo il 14-20% dei pazienti ha un recupero completo dopo un episodio acuto mentre la maggior parte delle persone manifesta recidive ed episodi ricorrenti, la cui frequenza è condizionata dal contesto sociale e da fattori personali. Un intervento precoce può ridurre la disabilità a lungo termine (Harding 2003; Wils 2017)

La schizofrenia si associa ad una riduzione dell'aspettativa di vita di oltre 10 anni, come conseguenza della disfunzionalità nello stile di vita con eventuali concomitanti patologie fisiche e del rischio suicidario. (Laursen 2011; Lawrence, 2013; Olfson 2015)

La complessità della patologia comporta la necessità di considerare le diverse possibilità terapeutiche in riferimento alla fase clinica, tenendo conto, per quanto sopra descritto, del contesto sociale del paziente, del grado di accettazione della terapia farmacologica da parte dello stesso e dei familiari, della necessità o meno di ospedalizzazione, delle differenti competenze professionali non medico-psichiatriche di supporto delle quali è possibile disporre.

Il trattamento farmacologico viene considerato prioritario nella fase acuta e deve essere impostato il più precocemente possibile.

Successivamente, lo scopo della terapia è di ridurre il rischio di recidive sul lungo termine.

A luglio 2019 la CRF ha deciso di definire raccomandazioni per l'uso prevalente degli antipsicotici (AP) nel trattamento di pazienti adulti con schizofrenia “che tengano conto del rapporto costo/opportunità” (vedi verbale della riunione del 18 luglio 2019: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco/VerbaleCRF_18luglio2019.pdf), sulla base delle seguenti considerazioni:

- “ - *diversi antipsicotici con indicazione nel trattamento della schizofrenia in pazienti adulti sono stati registrati negli ultimi anni.*
- *complessivamente i dati disponibili sembrano indicare una efficacia sovrapponibile; non emergono infatti differenze di rilevanza clinica sul controllo dei sintomi e delle ricadute tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina. Inoltre, tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili perlopiù alla scarsa compliance che i pazienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi [RS AHRQ 2017].*
- *i principi attivi attualmente disponibili presentano, tuttavia, un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (in termini di aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia), endocrinologici e cardiovascolari che possono ripercuotersi sulla compliance del paziente. Inoltre, la clozapina presenta importanti eventi avversi ematologici che ne limitano l'impiego nella pratica clinica ai pazienti che non rispondono alle altre opzioni disponibili e che obbligano ad un monitoraggio della crasi ematica.*
- *per alcuni di questi farmaci, da più lungo tempo in commercio, sono disponibili farmaci equivalenti e questo determina notevoli differenze di prezzo tra loro”.*

A causa dell'emergenza COVID-19 tale argomento è stato sospeso e ripreso soltanto alla fine del periodo emergenziale.

A tal fine la CRF ha considerato le principali Linee Guida (LG) internazionali di riferimento sul trattamento della schizofrenia nell'adulto, recentemente pubblicate: la LG NICE update 2021 [NICE 2021], la LG Maudsley update 2021 [Maudsley 2021] e la LG dell'American Psychiatric Association (APA) update 2021 [APA 2021]. Tali Linee Guida soddisfano i requisiti metodologici minimi rappresentati da: una composizione multidisciplinare del Panel estensore, la revisione sistematica della letteratura, la formulazione di raccomandazioni esplicite (con o senza grading).

Nel presente documento si è tenuto conto, inoltre, delle raccomandazioni formulate a livello regionale e contenute nel Documento “Raccomandazioni regionali per la promozione della salute e del benessere in persone all'esordio psicotico” prodotto da un Gruppo di lavoro regionale coordinato dall'Area Salute mentale e dipendenze patologiche del Settore Assistenza Territoriale dell'Assessorato alle politiche per la salute della Regione Emilia Romagna (Circolare 2/2016, <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/linee-di-indirizzo/archivio-documenti-tecnici/linee-guida/raccomandazioni-regionali-esordio-psicotico-2016>).

Antipsicotici disponibili per il trattamento dei disturbi dello spettro schizofrenico nell'adulto

Numerosi antipsicotici sono approvati e rimborsati SSN per il trattamento in acuto e di mantenimento della schizofrenia nell'adulto. La tabella 1 ne riassume in modo sintetico le indicazioni approvate e le formulazioni disponibili.

Tabella 1. Principali antipsicotici e loro indicazioni nel trattamento della schizofrenia (Fonte: RCP dei singoli farmaci da FarmaDati; riportate in modo non testuale)

Antipsicotici di 1° generazione				
Principio attivo	Indicazione terapeutica approvata e rimborsata SSN per i disturbi dello spettro schizofrenico	Formulazioni disponibili		
		os	i.m.	i.m. depot
clorpromazina	Trattamento delle schizofrenie	X (cpr)	X (trattam. iniziale, successivam. passare alla via orale)	---
levomepromazina	Trattamento delle schizofrenie	X (cpr)	---	---
promazina	Trattamento della schizofrenia ed altri disturbi psicotici.	X** (gtt)	X**	---
aloperidolo	Trattamento della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo.	X (cpr, sol. os)	---	X [ogni 4 settimane] (mantenim. nei pz stabilizz. con aloperidolo per os)
clotiapina	Schizofrenia acuta. Fasi acute di riesacerbazione in corso di psicosi croniche.	X (cpr**, gtt)	X**	---
loxapina♣	Controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pz adulti affetti da schizofrenia. I pz devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione.	disponibile come polvere per inalazione predosata		
zuclopentixolo	Schizofrenia acuta e cronica	X (cpr, gtt)	X (Trattamento iniziale delle sindromi dissociative acute incluse la psicosi maniacale e le recrudescenze delle psicosi croniche)	X [ogni 2 o ogni 4 settimane] (Sindromi dissociative acute e croniche nonché altre sindromi paranoidi ed allucinatorie, specie quando il quadro clinico è caratterizz. da ansietà ed inquietudine, ipereccitabilità psicomotoria e reaz. affettive)

♣ parere negativo della CRF rispetto all'inserimento in PTR (Det. n. 5866 del 02/04/2019: https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/Det5866del02_04_2019AggPTRfebbraio2019.pdf)

**fascia C

Antipsicotici atipici (2° generazione) (continua)				
Principio attivo	Indicazione terapeutica approvata e rimborsata SSN per i disturbi dello spettro schizofrenico	Formulazioni disponibili		
		os	i.m.	i.m. depot
amisulpride	Trattam. di disturbi schizofrenici acuti e cronici nei quali i sintomi positivi (come deliri, allucinazioni, disturbi del pensiero, ostilità e diffidenza), e/o sintomi negativi (appiattimento della sfera affettiva, isolamento emotivo e sociale) sono prevalenti, inclusi i pz con sintomi negativi predominanti.	X (cpr)	---	---
aripirazolo	trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età	X (cpr, cpr orod., soluz. orale)	X (controllo rapido di agitazione e disturbi del comportam. negli adulti, quando la terapia orale non è appropriata)	X [ogni 4 settimane] (trattamento di mantenimento della schizofrenia in pz adulti stabilizzati con aripirazolo os)
olanzapina	Trattamento della schizofrenia.	X (cpr, cpr orod.)	X** (rapido controllo dell'agitazione e dei disturbi comportam., quando la ter. orale non è appropriata. Non appena clinicam. possibile, il trattam. per via i.m. deve essere interrotto e iniziato quello per os)	X [ogni 2 o ogni 4 settimane] (trattamento di mantenimento dei pz sufficientem. stabilizzati durante un trattam. acuto con olanzapina os)
pimozide	turbe del comportamento nelle psicosi croniche	X (cpr, gtt)	---	---
quetiapina	trattamento della schizofrenia	X (cpr, cpr RP)	---	---
risperidone	trattamento della schizofrenia	X (cpr, soluz. orale)	---	X [ogni 2 settimane] (ter. di mantenim. in pz attualm. stabilizz. con antipsicotici orali)

**fascia C

Antipsicotici atipici (2° generazione) (continua)				
Principio attivo	Indicazione terapeutica approvata e rimborsata SSN per i disturbi dello spettro schizofrenico	Formulazioni disponibili		
		os	i.m.	i.m. depot
paliperidone	trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età	X (cpr RP)	---	X [ogni 4 o ogni 12 settimane] (<i>Mensile</i> : ter. di mantenim. in pz adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. In pz selezionati che abbiano precedentem. risposto a paliperidone o risperidone orale, quando è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata, è possibile usare il depot senza una precedente stabilizz. con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati. <i>Trimestrale</i> : ter. di mantenim. in pz clinicam. stabili con la formulazione di paliperidone iniettabile a somministrazione mensile)
Ziprasidone	trattamento della schizofrenia negli adulti	X (cps)	X** (controllo rapido dell'agitazione, quando la ter. orale non è adeguata, per un trattam. di max 3 gg consec. Non appena clinicam. adeguato, avviare il trattam. per os)	---

**fascia C

Antipsicotici atipici (2° generazione)				
Principio attivo	Indicazione terapeutica approvata e rimborsata SSN per i disturbi dello spettro schizofrenico	Formulazioni disponibili		
		os	i.m.	i.m. depot
Lurasidone	trattamento della schizofrenia negli adulti.	X (cpr)	---	---
Cariprazina	trattamento della schizofrenia negli adulti.	X (cpr)	---	---
Brexpiprazolo [#]	trattamento della schizofrenia negli adulti.	X (cpr)	---	---
Clozapina	Trattamento dei pazienti schizofrenici resistenti alla terapia o che presentano reazioni avverse gravi di tipo neurologico e non trattabili con gli altri farmaci antipsicotici, compresi gli antipsicotici atipici. La resistenza al trattamento viene definita come mancanza di miglioramento clinico soddisfacente nonostante l'uso di dosi appropriate di almeno due differenti farmaci antipsicotici, incluso un atipico, prescritti per un periodo di tempo adeguato.	X (cpr)	---	---

[#]non valutato ai fini dell'inserimento in PTR

Rispetto ai **farmaci antipsicotici disponibili** per il trattamento della schizofrenia, si osserva che:

- convenzionalmente i principi attivi disponibili vengono suddivisi in antipsicotici di 1° generazione e di 2° generazione o atipici. Questi sono caratterizzati da una minore incidenza di effetti secondari di tipo extrapiramidale rispetto ai farmaci di 1° generazione.
- dal punto di vista delle indicazioni, tra gli **antipsicotici di 1° generazione**, clorpromazina, levomepromazina, promazina, aloperidolo e zuclopentixolo sono approvati sia nel trattamento dell'episodio acuto che nella terapia di mantenimento, mentre loxapina è esclusivamente per il controllo dei sintomi.

- Dal punto di vista delle formulazioni disponibili: tutti i farmaci sono disponibili in formulazioni assumibili per os, con l'eccezione di loxapina disponibile esclusivamente come polvere per inalazione. Clorpromazina presenta una formulazione i.m. utilizzabile esclusivamente per il trattamento sul breve termine della fase acuta quando non è appropriato l'uso della formulazione orale; per aloperidolo e zuclopentixolo è disponibile una formulazione i.m. depot a somministrazione mensile con indicazione nel trattamento di mantenimento nei pazienti stabilizzati con la formulazione orale.
- Dal punto di vista delle indicazioni, tutti gli **antipsicotici atipici** sono approvati sia per il trattamento dell'episodio acuto che per la terapia di mantenimento della schizofrenia. Clozapina è approvata esclusivamente per pazienti resistenti al trattamento e per pazienti che presentano reazioni avverse gravi di tipo neurologico non trattabili con gli altri farmaci antipsicotici, compresi gli antipsicotici atipici. Tale restrizione dell'uso clinico è legata al rischio di eventi avversi gravi di tipo ematologico (agranulocitosi) e cardiovascolari (miocardite) tipicamente associati all'uso di questo farmaco e che sono oggetto di un "boxed warning" nel relativo RCP.
Dal punto di vista delle formulazioni disponibili: tutti gli antipsicotici atipici presentano formulazioni per somministrazione orale. Aripiprazolo, olanzapina e ziprasidone presentano, inoltre, una formulazione i.m. a rilascio immediato utilizzabile esclusivamente per il trattamento sul breve termine della fase acuta quando non è possibile iniziare da subito il trattamento con la formulazione orale. Risperidone ed il suo metabolita attivo paliperidone, olanzapina e aripiprazolo presentano formulazioni depot, rispettivamente a somministrazione ogni 2 settimane (risperidone), mensile (aripiprazolo, olanzapina e paliperidone) o trimestrale (paliperidone), approvate per l'uso in pazienti che sono già stati stabilizzati con i farmaci orali.
- Per la maggior parte dei farmaci disponibili è scaduta la copertura brevettuale e sono disponibili farmaci generici. Rimangono attualmente coperte da brevetto le specialità a base di lurasidone, cariprazina e brexpiprazolo e le formulazioni depot per gli antipsicotici che le presentano. Ziprasidone è disponibile unicamente come generico essendo la corrispondente specialità non più commercializzata. Questo determina, come già osservato dalla CRF, notevoli differenze di prezzo fra loro.

Efficacia e sicurezza degli AP

Revisioni sistematiche recentemente pubblicate hanno valutato l'efficacia e sicurezza degli AP disponibili per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti ed hanno concluso che complessivamente i dati disponibili sembrano indicare una efficacia sovrapponibile; in particolare, non emergono differenze di rilevanza clinica sul controllo dei sintomi e delle ricadute tra gli antipsicotici di 2° generazione, fatta eccezione per la clozapina per la quale le prove disponibili indicano che il farmaco ha dimostrato la sua efficacia anche nei pazienti non responder agli altri antipsicotici. [RS AHRQ 2017, Huhn 2019] Tuttavia, a causa del suo profilo di rischio, il bilancio rischio/beneficio risulta positivo solo nei pazienti non responder.

Tutti i farmaci attualmente disponibili comportano un alto tasso di interruzioni del trattamento, imputabili per lo più alla scarsa compliance che i pazienti affetti da schizofrenia presentano nei confronti della terapia farmacologica e/o alla comparsa di eventi avversi.

I principi attivi attualmente disponibili presentano un diverso profilo di eventi avversi in particolare a carico del SNC, metabolici (es. aumento di peso, dei livelli dei lipidi plasmatici e della glicemia), endocrinologici e cardiovascolari che possono ripercuotersi sulla compliance del paziente o sulla scelta terapeutica per il singolo paziente, anche se non esistono criteri predittivi rispetto alla comparsa ed alla gravità di tali eventi avversi.

Le ulteriori RS condotte a supporto delle raccomandazioni elaborate dai Panel estensori delle principali LG sono giunte ad analoghe conclusioni.

Sulla base di tali presupposti le LG considerano sostanzialmente sovrapponibili gli AP (con le dovute eccezioni per la clozapina); dal punto di vista clinico sottolineano l'importanza di scegliere il farmaco più adeguato al singolo paziente.

Commento della CRF: La CRF ha osservato che le raccomandazioni delle principali LG sono coerenti fra loro e le ha condivise, considerandole come riferimento.

Ha identificato i seguenti scenari clinici:

Scenario 1. pazienti che manifestano un primo episodio acuto di schizofrenia

Scenario 2. pazienti che manifestano un episodio di riacutizzazione nell'ambito della schizofrenia

Scenario 3. pazienti con schizofrenia resistenti al trattamento

rispetto ai quali ha elaborato le proprie considerazioni sulla scelta dell'antipsicotico (AP).

La CRF ha, inoltre, considerato i criteri per l'utilizzo delle formulazioni iniettive (i.m.) long acting degli antipsicotici (LAI).

Considerazioni generali rispetto alla terapia farmacologica

Tutte le LG considerate condividono le seguenti raccomandazioni generali rispetto alla gestione dei pazienti con diagnosi di schizofrenia ed in particolare alla terapia farmacologica:

- i pazienti con schizofrenia devono essere trattati con farmaci antipsicotici (AP) e monitorati in relazione all'efficacia e agli eventi avversi.
- la gestione terapeutica deve avvenire in un contesto di relazione con il paziente e deve prevedere un piano di trattamento centrato sulla persona che comprenda terapie farmacologiche e interventi non farmacologici basati sulle prove di efficacia. Un'attenta e multideterminata valutazione psichiatrica è indispensabile perché costituisce la base di una relazione terapeutica con il paziente e fornisce informazioni fondamentali per la diagnosi differenziale, per un processo decisionale condiviso sul trattamento e per la psicoeducazione dei pazienti e dei familiari relativa a benefici e rischi della terapia farmacologica, decorso della malattia e prognosi. Il progetto terapeutico si costruisce attraverso una valutazione che include: la motivazione per cui il paziente si è presentato alla valutazione, i suoi obiettivi e preferenze, anamnesi psicopatologica ed eventuali pregressi trattamenti, quadro clinico psichiatrico attuale-gravità-alterazione del funzionamento psicosociale, salute fisica, fattori psicosociali e culturali personali e di contesto, uso di sostanze, stato mentale-cognitivo, rischio di suicidio e di comportamenti aggressivi
- gli AP sono efficaci sia nel trattamento della fase acuta sia nella fase di mantenimento della schizofrenia e di altri disturbi psicotici. Deve essere definito un piano di trattamento a indirizzo biopsicosociale a lungo termine per evitare le ricadute e costruire il percorso di *"recovery"* e di inclusione sociale, processo di cambiamento attraverso il quale l'individuo si impegna a migliorare la propria condizione in modo autodeterminato.
- la scelta di un AP dipende da molti fattori, che sono specifici per ciascun paziente.
- non è possibile un approccio algoritmico nella scelta di un AP a causa dell'eterogeneità nel disegno degli studi clinici e del numero limitato di studi di confronto diretto. Sebbene tra i diversi AP vi possano essere differenze clinicamente rilevanti nella risposta clinica e nella tollerabilità in un singolo paziente, non ci sono evidenze definitive che un AP abbia una efficacia consistentemente superiore ad un altro, con l'eccezione della clozapina. Inoltre, non è ad oggi individuata una strategia affidabile per predire nel singolo paziente la risposta o il rischio di eventi avversi con un AP in confronto ad un altro.

I farmaci antipsicotici differiscono dal punto di vista farmacodinamico, farmacocinetico, della tollerabilità e dell'efficacia sulle diverse dimensioni che caratterizzano il polimorfismo della schizofrenia; la risposta e la tollerabilità variano, pertanto, da paziente a paziente.

Alcuni eventi avversi specifici sono dose-correlati (es. EPS, sedazione, ipotensione posturale, effetti anticolinergici, prolungamento del QTc e mortalità per patologia coronarica). Il trattamento ad alte dosi può associarsi ad un maggiore carico di eventi avversi.

Data l'elevata variabilità interindividuale e imprevedibilità nella risposta agli AP è fondamentale individuare il trattamento più appropriato per il singolo paziente e somministrare il dosaggio che minimizzi l'impatto degli effetti collaterali sul funzionamento quotidiano. In particolare, la scelta dell'AP deve basarsi su:

- precedenti risposte al trattamento (risposta clinica e tollerabilità)
- profilo degli eventi avversi del singolo farmaco
- fattori di rischio (es. presenza di condizioni fisiche generali che possono essere influenzate dagli eventi avversi del farmaco), comorbidità e terapie farmacologiche concomitanti
- altri fattori connessi al farmaco come le formulazioni disponibili, il profilo farmacodinamico e farmacocinetico e le interazioni farmacologiche
- uso di sostanze
- preferenze del paziente, anche per la via di somministrazione
- esperienza di effetti indesiderati (vissuto) che il paziente è disposto ad accettare
- affidabilità rispetto all'aderenza al trattamento

Non esiste quindi un unico farmaco antipsicotico di prima scelta per tutti i pazienti.

Tutte le LG, infatti, enfatizzano tale concetto; le LG NICE in particolare sottolineano l'importanza delle preferenze del paziente nella scelta del trattamento e di una adeguata illustrazione dei benefici e dei rischi del trattamento stesso al paziente e, se possibile, al suo caregiver. In particolare, dovranno essere fornite informazioni rispetto agli eventi avversi:

- metabolici (es. aumento di peso e rischio diabete)
- extrapiramidali (es. acatisia, discinesia, distonia)
- cardiovascolari (es. prolungamento intervallo QTc)
- ormonali (aumento prolattinemia)
- altro (es. esperienze soggettive spiacevoli)

Prima dell'inizio della terapia con AP andrebbero raccolti i seguenti dati minimi:

- peso
- circonferenza della vita
- frequenza cardiaca
- pressione arteriosa
- profilo lipidico
- profilo glucidico
- dieta
- attività fisica
- ECG: quando richiesto sulla base del farmaco individuato per la terapia

Commento della CRF: La CRF condivide i criteri generali relativi alla terapia farmacologica della schizofrenia raccomandati dalle LG e ritiene indispensabile garantire un'ampia disponibilità di farmaci AP per poter consentire l'applicazione di tali raccomandazioni.

Scenari clinici: principali raccomandazioni delle Linee Guida considerate

Scenario 1: pazienti che manifestano un primo episodio acuto di schizofrenia

Nei pazienti che iniziano la terapia in corso di un episodio acuto, le LG raccomandano di scegliere un farmaco antipsicotico (AP) nell'ambito dell'approccio multimodale al paziente con schizofrenia, senza indicare una scelta preferenziale rispetto agli AP disponibili. L'obiettivo è quello di ridurre la sintomatologia acuta per recuperare un buon livello di funzionamento psicosociale e di qualità di vita.

Raccomandano, inoltre, di iniziare la terapia con una formulazione a breve durata d'azione, preferibilmente orale e per i tempi definiti dalle indicazioni registrate.

Le LG sottolineano la necessità che le opzioni terapeutiche disponibili, la loro efficacia ed i loro eventi avversi vengano discussi con il paziente ed i familiari/caregiver al fine di impostare consapevolmente la terapia farmacologica.

Rispetto alla scelta del farmaco ed alla durata della terapia, le LG riportano le seguenti raccomandazioni generali:

- l'obiettivo immediato non è solo la riduzione della psicopatologia, aggressività, agitazione, e rischio di ricadute, ma anche di offrire al paziente la sensazione soggettiva di stare meglio e di avere una buona tolleranza del farmaco ai dosaggi concordati;
- iniziare la somministrazione con basse dosi di antipsicotico di seconda o prima generazione, evitando la “neurolettizzazione” rapida (carico di antipsicotico) e l'utilizzo di alti dosaggi se non strettamente necessario;
- andrebbe sempre utilizzato un singolo antipsicotico ed evitata la co-somministrazione di due antipsicotici a meno che la somministrazione di un singolo antipsicotico ai dosaggi massimi consentiti e tollerati sia risultata inefficace. Tale co-somministrazione andrebbe sospesa qualora risultasse non portare a benefici clinici evidenti e comunque utilizzata per il minor tempo possibile;
- il principio chiave rimane quello di evitare la scelta di farmaci che potrebbero indebolire la futura aderenza alla terapia a causa dello sviluppo di effetti collaterali.

Lo stato attuale della ricerca sul trattamento farmacologico al primo episodio psicotico mostra, inoltre, che non vi sono prove scientifiche sufficienti per preferire antipsicotici di prima o seconda generazione; tuttavia, alcuni studi dimostrano che gli antipsicotici di seconda generazione sono associati ad una migliore aderenza alla terapia, anche se espongono ad un rischio maggiore di sviluppare una sindrome metabolica; quelli di prima generazione presentano una maggiore frequenza di drop-out, minor rischio di sindrome metabolica e maggior rischio di sintomi extrapiramidali.

In particolare, le LG Maudsley 2021 ed il Documento regionale del 2016 raccomandano che, nel caso non sia possibile discutere apertamente opzioni di trattamento con il paziente, come può avvenire nel corso di alcuni episodi acuti, vengano considerati gli AP di seconda generazione come trattamento di scelta per il minor rischio di sintomi extrapiramidali ed effetti collaterali.

Tutte le LG raccomandano di iniziare il trattamento farmacologico al più presto, a meno che questo non interferisca con la valutazione diagnostica, poiché l'aggravamento della sintomatologia psicotica si associa a intenso disagio emotivo, a comportamenti che possono mettere in pericolo la vita del paziente e generalmente influisce negativamente sul funzionamento del paziente peggiorando la prognosi.

Una volta iniziata la terapia farmacologica con un AP, questa va proseguita per almeno 2-4 settimane al fine di valutarne la risposta. Se si osserva un miglioramento le LG raccomandano di continuare la terapia possibilmente con lo stesso AP per un periodo di 12-24 mesi; se si osserva la remissione completa dei sintomi è possibile considerare una riduzione graduale della dose nell'arco di alcuni mesi con uno stretto follow-up al fine di evidenziare una eventuale ricomparsa dei sintomi. Poiché la maggior parte della disabilità nei pazienti con schizofrenia si manifesta nei primi anni, l'eventuale riduzione della terapia farmacologica deve avvenire gradualmente e solo se presente una remissione completa dei sintomi, con un attento monitoraggio. I rischi correlati alla riduzione della terapia dovrebbero essere sempre discussi con il paziente e con la famiglia.

Nella fase di stabilizzazione, comunque, le LG raccomandano il mantenimento del trattamento farmacologico.

Diversi studi, infatti, mettono in evidenza che il periodo iniziale dei primi 2-5 anni è critico in quanto in tale arco temporale si sviluppa la maggior parte del deterioramento clinico, psicologico e sociale, ed è in questo periodo che gli interventi terapeutici specifici possono sviluppare la loro maggiore efficacia per ottenere un "recovery" più ampio possibile. Particolare attenzione dovrà essere dedicata al monitoraggio degli effetti collaterali (metabolici, extrapiramidali, cardiovascolari, ormonali) e al mantenimento di una compliance ottimale al trattamento.

Nel caso non si osservi una risposta terapeutica ottimale, occorre valutare se l'AP sia stato utilizzato adeguatamente in termini di dose, tempi e modalità di assunzione e considerare le possibili concause (es. uso di sostanze, scarsa aderenza al trattamento, assunzione concomitante di altri farmaci per patologie somatiche).

In caso di scarsa aderenza alla terapia, è opportuno analizzarne le ragioni, eventualmente ottimizzare le dosi e dare supporto per migliorare la compliance. Può essere preso in considerazione l'uso di un AP LAI, considerando le preferenze del paziente.

Se la risposta è parziale, occorre ottimizzare il dosaggio e rivalutare la risposta dopo 10 settimane prima di prendere in considerazione opzioni alternative. Se l'AP non è tollerato o si associa a scarsa compliance a causa degli eventi avversi, occorre prendere in considerazione il passaggio ad altro farmaco con un profilo di eventi avversi più favorevole discutendone con il paziente.

Considerazioni della CRF: la CRF concorda con quanto raccomandato dalle principali LG, in particolare rispetto ai criteri da applicare nella scelta dell'AP con cui iniziare la terapia nella fase acuta. Le LG, infatti, raccomandano di scegliere un farmaco antipsicotico (AP) nell'ambito dell'approccio multimodale al paziente con schizofrenia, senza indicare una scelta preferenziale.

La CRF ritiene che ove non esistano le condizioni cliniche/organizzative per preferire un AP rispetto ad un altro, dovrebbe essere considerato anche il costo della terapia.

La CRF ritiene importante che i pazienti che assumono antipsicotici vengano seguiti con monitoraggio dei parametri clinici relativi ai rischi di eventi avversi e rivalutati periodicamente dal punto di vista della loro salute fisica, come raccomandato nel Documento regionale "Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci antipsicotici nel trattamento a lungo termine delle persone con disturbi schizofrenici" (Circolare n.4/20 della RER, https://salute.regione.emilia-romagna.it/salute-mentale/documentazione/circolare-4_2020_raccomandazioni_antipsicotici.pdf/@@download/file/Circolare%204_2020_Raccomandazioni_antipsicotici.pdf).

Scenario 2: pazienti che manifestano un episodio di riacutizzazione nell'ambito della schizofrenia

I fattori di rischio di ricaduta sono rappresentati dalla presenza di sintomi residui, dalla tollerabilità degli eventi avversi e dall'atteggiamento tendenzialmente non positivo del paziente verso il trattamento. I tassi di ricaduta in pazienti che interrompono la terapia AP sono, infatti, elevati (fino all'80% circa). [NICE 2021]

Ad ogni episodio successivo, il livello di funzionamento di base può peggiorare e la maggior parte di questo declino si osserva nel primo decennio di malattia. Anche il rischio di suicidio (10%) si concentra nella prima decade di malattia.

Le LG considerate riportano le seguenti raccomandazioni generali rispetto alla terapia farmacologica:

- La terapia farmacologica assunta regolarmente, protegge dalle ricadute nel breve, medio e (con minor frequenza) lungo periodo. L'assunzione dell'AP solo quando i sintomi riemergono sembra associarsi ad una risposta peggiore rispetto alla prosecuzione della terapia in mantenimento e il rischio di discinesia tardiva (TD) può essere più elevato.
- Se la riacutizzazione clinica avviene durante il mantenimento, si devono valutare eventuali concause (es. precipitanti psicologici o sociali che necessitano di interventi di appropriato supporto), la comparsa di effetti indesiderati del farmaco e la compliance. Se la ricaduta è connessa ad una ridotta compliance terapeutica occorre indagarne le motivazioni e intervenire con un supporto alla gestione della terapia.
- In caso di mancata compliance e/o di mancanza di tollerabilità, le LG raccomandano di prendere in considerazione lo switch ad un altro AP che presenti un diverso profilo di eventi avversi e una maggiore accettabilità da parte del paziente. Prima di decidere lo switch ad un altro AP occorre comunque tendere all'ottimizzazione della terapia in corso (dosaggio, durata e aderenza). Per quanto riguarda la scelta dell'AP da impiegare nello switch e la sua posologia, viene raccomandato che avvenga sulla base degli stessi criteri con cui è stata definita la terapia iniziale.
- Se la causa della ricaduta è la mancanza di consapevolezza o di supporti familiari/caregivers si potrà valutare da subito il ricorso ad una formulazione LAI, considerando le indicazioni registrate.

Considerazioni della CRF: la CRF sulla base delle raccomandazioni delle LG, concorda sull'importanza di individuare per ogni paziente il trattamento che garantisce la migliore compliance e tollerabilità.

Scenario 3: pazienti con schizofrenia resistente al trattamento

Le LG concordano nel definire la resistenza al trattamento come la mancanza di un miglioramento clinico soddisfacente nonostante l'uso di dosi appropriate (si considera appropriata l'assunzione di almeno l'80% del dosaggio prescritto) di almeno due differenti farmaci antipsicotici, incluso un AP atipico, assunti per un periodo di tempo adeguato. Le LG APA considerano adeguato un periodo di trattamento continuativo di almeno 6 settimane.

Tutte le LG raccomandano che i pazienti con schizofrenia resistenti alla terapia vengano trattati con clozapina.

L'uso di clozapina prevede un monitoraggio periodico dell'emocromo e della troponina, per il rischio associato di agranulocitosi e di miocardite (vedi RCP dei medicinali a base di clozapina).

Alcune LG raccomandano inoltre di prendere in considerazione l'uso di clozapina nei pazienti che presentano un rischio persistente di suicidio o di comportamenti aggressivi nonostante una terapia antipsicotica adeguata, indipendentemente dalla presenza di una resistenza.

Considerazioni della CRF: la CRF concorda con la definizione di resistenza al trattamento proposta dalle LG.

La clozapina ha dimostrato la sua efficacia anche nei pazienti non responder agli altri antipsicotici.

Per il rischio di agranulocitosi e di eventi avversi cardiaci potenzialmente gravi (es. miocardite) il bilancio rischio/beneficio di questo farmaco è considerato positivo solamente nei pazienti resistenti, unico scenario in cui il farmaco è stato autorizzato.

In considerazione della necessità di un monitoraggio stretto della conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili in particolare durante il periodo iniziale di trattamento e di adeguare conseguentemente la posologia del farmaco, la sua prescrizione è subordinata alla compilazione di un Piano terapeutico (Documento PTR n. 161).

La raccomandazione delle LG sull'uso di clozapina nei pazienti che presentano un rischio persistente di suicidio o di comportamenti aggressivi e che non presentano resistenza si configura come off label. Richiede quindi che venga seguita la specifica normativa.

Antipsicotici Long-acting injectable (LAI): considerazioni rispetto all'uso clinico delle formulazioni iniettabili long acting

Aloperidolo, zuclopentixolo, olanzapina, risperidone, paliperidone ed aripiprazolo presentano formulazioni parenterali long acting da somministrare:

- ogni 2 settimane (zuclopentixolo, risperidone, olanzapina),
- ogni 4 settimane (aloperidolo, zuclopentixolo, olanzapina, paliperidone ed aripiprazolo)
- ogni 12 settimane (paliperidone¹).

[vedi Tabella 1]

Le principali LG considerate raccomandano che l'impiego di una formulazione LAI avvenga solo dopo aver stabilizzato il paziente con un AP somministrato per via orale. Sugeriscono di prendere in considerazione le formulazioni LAI degli AP nei pazienti che presentano una storia di scarsa o incerta aderenza alla terapia, un basso livello di consapevolezza di malattia o che ne dichiarano la preferenza, sulla base della considerazione che le formulazioni LAI consentono:

- la stabilità della concentrazione ematica e del conseguente effetto terapeutico;
- il controllo da parte del clinico dell'assunzione ed il conseguente miglioramento della compliance al trattamento;
- una percezione soggettiva di migliore controllo dei sintomi;
- una riduzione della conflittualità con i familiari o altre persone di supporto in relazione all'assunzione quotidiana della terapia;
- un minore disagio psicologico/stigma rispetto all'assunzione giornaliera di psicofarmaci;
- una miglior percezione di sé in un contesto di "normalizzazione".

Alcuni studi sembrano dimostrare che l'utilizzo delle formulazioni LAI possa ridurre il rischio di ospedalizzazione e di mortalità.

In linea con i principi dell'assistenza centrata sul paziente e dell'intervento "*tailored*" per bisogni e caratteristiche specifiche, le LG raccomandano di informare i pazienti sulla disponibilità di farmaci antipsicotici LAI quando si affronta il progetto di cura.

¹ Impiegabile in pazienti già in trattamento con la formulazione long acting ogni 4 settimane

Considerazioni della CRF: la CRF ribadisce che:

- per il trattamento farmacologico iniziale della schizofrenia, le LG raccomandano di utilizzare una formulazione a breve durata d'azione, preferibilmente orale, di un farmaco antipsicotico senza indicare una scelta preferenziale. Devono pertanto essere considerati tutti i farmaci disponibili, indipendentemente dal fatto che sia o meno disponibile una formulazione long acting (LAI);
- nella fase di mantenimento del trattamento o in presenza di riacutizzazioni ripetute, la formulazione LAI può rappresentare un'opzione per:
 - > garantire il raggiungimento e mantenimento della compliance alla terapia farmacologica;
 - > favorire la stabilità clinica ed il funzionamento psicosociale del paziente.

La scelta di utilizzare una formulazione LAI dovrebbe essere discussa e condivisa con il paziente.

Conclusioni

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico maggiore caratterizzato da un'alterazione marcata della percezione, dell'ideazione, dell'umore e del comportamento.

La complessità della malattia richiede un approccio terapeutico multimodale, di cui la terapia farmacologica è parte integrante. Tale approccio dovrà tenere in considerazione la fase clinica della malattia, il contesto sociale, il grado di accettazione della terapia farmacologica da parte del paziente e dei suoi familiari, la necessità o meno di ospedalizzazione, le differenti competenze professionali non medico-psichiatriche di supporto delle quali è possibile disporre.

La CRF ha valutato le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della schizofrenia relativamente alla terapia farmacologica e ne ha condiviso le principali raccomandazioni, utilizzandole come riferimento per elaborare le proprie considerazioni sulla scelta dell'antipsicotico (AP) rispetto ai tre scenari clinici individuati:

Scenario 1. pazienti che manifestano un primo episodio acuto di schizofrenia

Scenario 2. pazienti che manifestano un episodio di riacutizzazione nell'ambito della schizofrenia

Scenario 3. pazienti con schizofrenia resistenti al trattamento

Per la scelta del trattamento ottimale nei singoli scenari, la CRF ritiene indispensabile garantire un'ampia disponibilità di farmaci AP per poter consentire al clinico di individuare l'opzione terapeutica più adeguata al singolo paziente, al fine di garantirne la migliore compliance e tollerabilità.

La CRF, in particolare, ritiene che:

- **per impostare la terapia farmacologica iniziale**, debba essere impiegata una formulazione a breve durata d'azione preferibilmente orale, senza indicare una scelta preferenziale rispetto al principio attivo, come raccomandato dalle LG. Ritiene, inoltre, che ove non esistano le condizioni cliniche/organizzative per preferire un AP rispetto ad un altro, dovrebbe essere considerato anche il costo della terapia.
- **nei pazienti resistenti al trattamento**, il farmaco di scelta debba essere la clozapina, in quanto unico farmaco ad aver dimostrato la sua efficacia anche in tale scenario. Per il rischio di agranulocitosi e di eventi avversi cardiaci potenzialmente gravi (es. miocardite) il bilancio rischio/beneficio di questo farmaco è considerato positivo solamente nei pazienti resistenti, unico scenario in cui il farmaco è stato autorizzato.

In considerazione della necessità di un monitoraggio ematologico stretto in particolare durante il periodo iniziale di trattamento e di adeguare conseguentemente la posologia, la prescrizione di clozapina è stata subordinata alla compilazione di un Piano terapeutico (Documento PTR n. 161).

- le **formulazioni iniettive long acting** (LAI) degli antipsicotici, possano rappresentare un'opzione nella fase di mantenimento del trattamento o in presenza di riacutizzazioni ripetute per:

- > garantire il raggiungimento e mantenimento della compliance alla terapia farmacologica;
- > favorire la stabilità clinica ed il funzionamento psicosociale del paziente.

La scelta di utilizzare una formulazione LAI dovrebbe essere discussa e condivisa con il paziente.

La CRF, infine, condivide quanto raccomandato nella circolare n.4/20 della RER e cioè che i pazienti che assumono antipsicotici debbano essere seguiti con monitoraggio dei parametri clinici relativi ai rischi di eventi avversi e rivalutati periodicamente dal punto di vista della loro salute fisica.

Bibliografia

- [APA 2021] The American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Third Edition, 2021. <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841> [accesso: giugno 2022]
- [Documento PTR n. 161] Piano Terapeutico regionale per la prescrizione di Clozapina. Aggiornamento Gennaio 2022, https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/161_pt_clozapina/@@download/file/Agg%20Doc%20PTR161_Clozapina%20genn2022%20approvato.pdf [accesso: giugno 2022]
- [Harding 2003] Harding CM. Changes in Schizophrenia Across Time: Padoxes, Patterns and Predictors. In: Cohen CI, ed Schizophrenia into later life: Treatment, research and policy. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2003:19-41.
- [Laursen 2011] Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. Schizophrenia Research 2011; 131:101-4.
- [Lawrence, 2013] Lawrence D et al. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. BMJ 2013; 346: f2539.
- [Huhn 2019] Huhn M et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394: 939-51.
- [Maudsley 2021] Taylor DM et al. The Maudsley. Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th Edition, 2021.
- [McGrath et al. 2008] McGrath J et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 2008; 30:67-76.
- [Moreno-Küstner et al. 2018] Moreno-Küstner B et al. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues: a systematic review and meta-analyses. PLoS One 2018; 13(4):e0195687.
- [NICE 2021] Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> [accesso: giugno 2022]
- [Olfson 2015] Olfson M et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry 2015; 72: 1172-81.
- [RS AHRQ 2017] Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review Number 198. AHRQ Publication No. 17(18)-EHC031-EF October 2017.
- [Tandon 2013] Tandon R et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophr Res 2013;150:3-10.
- [van der Werf et al. 2014] Van der Werf M et al. Systematic review and collaborative recalculation of 133.693 incident cases of schizophrenia. Psychol Med 2014; 44:9-16.
- [Wils 2017] Wils RS et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. Schizophr Res 2017;182:42-8.