



Il trattamento con antipsicotici atipici in pazienti anziani con disturbi psichiatrici cronici: efficacia e valutazione cognitiva

Antonio De Giovanni¹, Enrica Di Paolo², Giovanni Cuzzoni²

¹Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Sanitarie e Psicocomportamentali Applicate, Università degli Studi di Pavia, e ²Sezione di Geriatria e Gerontologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Istituto Santa Margherita, Pavia, Italia

Antipsicotici atipici in pazienti anziani: efficacia e valutazione cognitiva

Per valutare l'efficacia degli antipsicotici atipici (AA) in pazienti anziani è stato condotto uno studio randomizzato e controllato con placebo, della durata di 24 settimane, su 57 pazienti ricoverati in U.O. di Psicogeriatria della Clinica Santa Margherita di Pavia, trattati in monoterapia con Olanzapina (1-6 mg/die) o Quetiapina (25-200 mg/die). Variabili di efficacia: MMSE e il punteggio totale NPI. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando un'ANOVA misure ripetute. Nei pazienti trattati con AA la sintomatologia clinica e lo stress dei caregiver migliorano in misura statisticamente maggiore rispetto al placebo, ed in modo più rapido nel tempo. Gli AA assunti in monoterapia e non in combinazione con SSRI sono stati tollerati nella quasi totalità dei pazienti. Rispetto al placebo, Olanzapina o Quetiapina sembrano avere uno scarso impatto clinico sulle performance cognitive.

Atypical antipsychotics treatment in older adults: an evaluation of efficacy and cognitive impact

To evaluate the efficacy and cognitive impact of atypical antipsychotics in elderly patients with severe psychiatric illness, 57 consecutive inpatients admitted to geriatric psychiatric unit of Santa Margherita Hospital of Pavia were enrolled in a 24 weeks randomized, single-blind, placebo-controlled trial. The AA group includes 30 patients who flexibly received a dose of Quetiapine (25-200 mg/day) or Olanzapine (1-6 mg/day) in monotherapy. Primary efficacy measures: NPI part 1 and 2 and MMSE. Safety evaluation includes the incidence of QTc prolongation. A repeated measures ANOVA was performed as statistical analysis. Results: the use of atypical antipsychotics (Quetiapine and Olanzapine) in patients with psychotic disorders associated with cognitive deficits improves clinical symptoms as well as caregiver stress both in a statistically significant way, as compared to the placebo. The effect is also faster than what was observed with the placebo. Medication taken in monotherapy (i.e. not jointly with other SSRIs) was tolerated for six months by nearly all patients. Compared to the placebo, Quetiapine and Olanzapine appear to have little clinical impact on cognitive performance.

Introduzione

I disturbi psichiatrici cronici nel paziente anziano presentano caratteristiche cliniche peculiari, determinate dalle modificazioni del sistema nervoso centrale che si osservano nella senescenza normale o patologica. Per quanto l'impiego di antipsicotici sia ampiamente diffuso in questa fascia di età, spesso in associazione polifarmacologica con altri farmaci psicotropi [1], la frequente presenza di sintomi di deterioramento cognitivo o l'associazione con altre patologie neurologiche tipiche dell'età senile, impongono delle cautele nell'utilizzo di questi farmaci, la cui reale efficacia è messa in dubbio da alcuni studi che comparano l'uso di antipsicotici con l'entità dello stress dei caregivers [2]. Le alterazioni della densità e della sensibilità recettoriali o dei livelli di neurotrasmettitori che si osservano nei processi di invecchiamento cerebrale, esitano spesso in una risposta agli antipsicotici inefficace, parziale o più lenta nel tempo [3]. Inoltre, la frequente presenza di comorbilità somatiche e la maggiore sensibilità agli effetti tossici dei farmaci, dovuta a modificazioni anche transitorie dei sistemi di bio-trasformazione ed eliminazione dei loro metaboliti, e le possibili interazioni farmacologiche di sostanze assunte in associazione molteplice, rendono imprevedibile e, a volte, difficilmente valutabile, il reale impatto di queste terapie sulla qualità della vita dei pazienti [4]. Il trattamento con antipsicotici dei disturbi psichiatrici gravi implica un controllo e una revisione dell'efficacia e della sicurezza della terapia con frequenti controlli periodici nel tempo. Il miglior approccio terapeutico deve comprendere un attento esame delle problematiche sociali e ambientali associate ai disturbi mentali, poiché tipica, seppur non esclusiva della terza età, è la stretta dipendenza degli esiti psicopatologici anche da problematiche di ordine eminentemente sociale ed assistenziale, che spesso incidono in modo preminente sulla prognosi e sull'aderenza alle terapie [5-6].

Lo studio si prefigge lo scopo di valutare l'efficacia del trattamento con antipsicotici atipici su pazienti anziani con disturbi psichiatrici cronici (schizofrenia, disturbi bipolari e disturbi schizoaffettivi), associati ad anomalie cognitive e comportamentali. È stata anche indagata la durata dell'intervallo QT, con una particolare attenzione rivolta ai pazienti in trattamento polifarmacologico con altri agenti psicotropi, come gli antidepressivi. A tal fine è stato condotto uno studio randomizzato e controllato, a singolo cieco, su un campione di pazienti con disturbi psicotici e comportamentali associati a decadimento cognitivo, trattati in monoterapia con gli antipsicotici atipici (AA) Olanzapina o Quetiapina, la cui efficacia è stata comparata con un placebo. Tutti i partecipanti allo studio sono stati consecutivamente ricoverati nel Nucleo Alzheimer dell'I.D.R. Santa Margherita di Pavia, nei mesi indice compresi tra ottobre 2011 e marzo 2012, su invio delle strutture del Dipartimento di Salute Mentale di Pavia.

La durata media del ricovero è stata di circa 53 giorni. L'assessment iniziale è stata effettuato nel corso della seconda settimana del ricovero, prevedendo una durata del follow-up di 12 mesi. La prima valutazione prospettica, cui si fa riferimento nel presente studio preliminare, è relativa alla visita ambulatoriale di controllo effettuata a 6 mesi dall'assessment iniziale.

I pazienti o i loro rappresentanti legali hanno espresso in forma scritta il loro consenso al trattamento, dopo aver ricevuto dettagliate informazioni in merito al disegno e agli scopi dello studio.

I criteri di inclusione nello studio sono stati i seguenti: età superiore a 64 anni, diagnosi primaria psichiatrica (in accordo con i criteri proposti nel DSM-IV-TR); decadimento cognitivo lieve o moderato, compatibile con probabile o possibile AD, o MCI (in accordo con i criteri proposti da DSM-IV-TR, ovvero MMSE<24); la presenza di disturbi psicotici in anamnesi è stata valutata con un punteggio della BPRS superiore o uguale a 24 e con un punteggio superiore o uguale a 3 negli items relativi a disorganizzazione concettuale, sospettosità, allucinazioni, contenuto insolito del pensiero; per l'assessment dei disturbi psicologici e comportamentali iniziale durante il ricovero è stata utilizzata la NPI-UCLA, ed è stato considerato patologico un punteggio superiore a 2 nei sub-items relativi. Si

sono, inoltre, stabiliti i seguenti criteri di esclusione: evidenza, all'esame clinico e agli accertamenti biochimici e strumentali (ECG, radiologici e di Imaging) eseguiti al momento del ricovero di patologie acute o croniche che causano disabilità grave o mettono a repentaglio l'esistenza (punteggio CIRS superiore a 3, escludendo la gravità delle patologie psichiatriche e comportamentali); malattie neoplastiche, cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, stroke, enfisema, embolia, BPCO severa, insufficienza renale o epatica grave, crisi epilettiche o sindromi epilettiche, storia ipersensibilità ad antipsicotici, uso di altri antipsicotici tipici o atipici in associazione polifarmacologica, uso di benzodiazepine ad esclusione breve emivita (Triazolam, Zolpidem, Oxazepam).

Come variabili di efficacia sono state scelte le differenze tra il punteggio del MMSE e il punteggio totale della scala NPI-UCLA, valutati al momento dell'assessment iniziale (t1) e in corrispondenza della prima visita di controllo ambulatoriale, prevista dopo un follow-up di sei mesi (t2). La Neuro-Psychiatric Inventory (NPI-UCLA) è uno strumento di misura dell'intensità e della frequenza di 12 sintomi psichiatrici, valutati sulla base delle risposte del caregiver [7]. Il MMSE (Mini Mental State Examination) è un rapido e sensibile strumento di screening per esplorazione delle funzioni cognitive [8], utile anche nella valutazione psicometrica dei deficit cognitivi associati a patologie psichiatriche croniche [9]. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando un'analisi ANOVA a misure ripetute con fattore Tempo (2 livelli: t1 e t2) intrasoggetto e fattore Tipo (2 livelli: AT e Placebo) come fattore intersoggetto.

Risultati

Un numero iniziale di 60 pazienti soddisfaceva i criteri di inclusione nello studio. Dei pazienti arruolati, 3 sono stati persi durante il follow-up iniziale di 24 settimane. Del gruppo dei pazienti trattati con antipsicotici atipici, 2 pazienti hanno sospeso il trattamento durante la fase del ricovero in reparto per aumento della durata dell'intervallo QT (in entrambi i casi l'uso di AA era associato alla concomitante somministrazione di antidepressivi della categoria degli SSRI); dei 29 pazienti trattati con placebo, in un caso l'iter iniziale di valutazione è stato interrotto per l'emergere di importanti comorbidità somatiche. Hanno, dunque, completato la prima fase di follow-up del presente studio 57 pazienti.

In 12 pazienti è stata somministrata Olanzapina e in 18 casi Quetiapina, alla dose media giornaliera di 100 mg e 3 mg, rispettivamente. La dose è stata ponderata sulla base della risposta clinica e degli effetti collaterali emersi nel corso del ricovero. Dopo un iniziale periodo di osservazione ed eventuale wash out della durata media di 7 giorni, i pazienti trattati con Quetiapina hanno ricevuto una dose giornaliera iniziale di 25 mg due volte al giorno, mentre la dose di partenza per i pazienti trattati con Olanzapina è stata di 1 mg al giorno. In tutti i casi sono stati necessari aggiustamenti ulteriori della dose: il dosaggio massimo di Quetiapina è stato di 200 mg/die, con incrementi di dose di circa 50 mg a settimana, mentre la dose massima di Olanzapina è stata di 6 mg/die, a partire da una dose di attacco di 1 mg, con incrementi di 1.5 mg a settimana.

I punteggi totali medi del MMSE nel gruppo di pazienti trattati con AA rimangono sostanzialmente invariati nel corso delle prime 24 settimane di follow-up: al punteggio medio di 21.1 riscontrato nella fase di assessment iniziale, corrisponde un valore medio osservato di 21.2 al momento della visita di controllo ambulatoriale. Nel gruppo di controllo, si osserva un valore iniziale medio di 15 e uno di 15.9 dopo 24 settimane. L'analisi della varianza condotta con misure ripetute (ANOVA) evidenzia una significatività statistica solo per quanto riguarda il Fattore Tipo intersoggetto ($F(1,57)=15.35$, e $p<0.001$); al contrario non risultano significativi sia il Fattore Tempo intrasoggetto ($F(1,57)=0.89$, pari a $p=0.35$), sia l'interazione Tipo*Tempo ($F(1,57)=0.42$, $p=0.52$). Questi dati indicano che in entrambi i gruppi il valore medio del MMSE non subisce variazioni significative nel corso del follow-up, sia nel

gruppo di pazienti trattati con AA sia nel gruppo placebo; tuttavia, in entrambi i momenti delle due valutazioni (t1 e t2), i pazienti trattati con placebo presentano un punteggio MMSE significativamente più basso rispetto al gruppo trattato con AA. Per quanto riguarda i punteggi ricavati dalla somministrazione del NPI, i due gruppi di pazienti non presentano differenze statisticamente significative al momento dell'assessment iniziale ed entrambi migliorano a 24 settimane dalla prima valutazione. Il valore medio del punteggio NPI nel gruppo dei pazienti trattati con AA varia da 35.1 a 18.8; nel gruppo di controllo il punteggio medio iniziale è di 28.8 e diminuisce dopo 24 settimane al valore di 21.5. In questo caso, sia il fattore Tempo [$F(1,57)=27.82$, $p<0.001$], che le l'interazione Tipo*Tempo [$F(1,57)=4.07$, $p<0.05$] risultano statisticamente significative; mentre le differenze riscontrate nell'analisi del fattore Tipo non risultano significative [$F(1,57)=0.45$, $p=0.50$]. Questi dati indicano che, per quanto entrambi i gruppi presentino un miglioramento nei punteggi NPI nei 6 mesi intercorsi tra la prima valutazione effettuata nel corso della degenza in reparto e la visita di controllo ambulatoriale, la riduzione della gravità della sintomatologia psichiatrica e dello stress dei caregiver è significativamente maggiore nei pazienti trattati con AA, rispetto a quella che si osserva nel gruppo di controllo.

Discussione

Olanzapina e Quetiapina sono antipsicotici atipici di comprovata efficacia nel trattamento delle varie forme di schizofrenia e disturbo bipolare nel paziente giovane e adulto [10]. L'efficacia e la tollerabilità di questi farmaci nel trattamento dei disturbi psicotici in pazienti anziani è stata valutata per la prima volta in open-label trial da Tariot e colleghi, in uno studio che ne evidenziò il basso profilo di rischio di parkinsonismo, distonia, e discinesie, ed una buona incisività anche sul trattamento delle anomalie comportamentali associati ai sintomi psicotici [11]. Studi clinici successivi hanno dimostrato l'efficacia di Quetiapina e Olanzapina nel controllo delle anomalie comportamentali associate ai sintomi del cluster psicotico [11-13]. L'impatto di questi farmaci sulle funzioni cognitive nel paziente psichiatrico anziano non è del tutto chiaro [9]. I risultati del nostro lavoro sembrano evidenziare una scarsa o nulla efficacia sui sintomi di deterioramento cognitivo, mentre in altri studi l'impiego di AA è stato associato sia ad un miglioramento delle funzioni cognitive che ad un loro peggioramento [14]. Per quanto concerne la sicurezza e la tollerabilità di Olanzapina e di Quetiapina, nessuno dei 57 pazienti indagati ha presentato, nel corso dei primi 6 mesi di follow-up, alterazioni di rilievo del ritmo o della conduzione cardiaca, come un aumento dell'intervallo QT [15]. Dei 3 pazienti persi nel corso del follow-up, 2 non hanno completato il periodo di osservazione post-dimissione per un aumento della durata dell'intervallo QT, oltre il valore di 480 msec. In entrambi i casi i pazienti erano affetti da disturbo bipolare ed erano in trattamento con AA in associazione con antidepressivi della categoria degli SSRI (Paroxetina e Sertralina al dosaggio giornaliero di 50 mg e 20 mg rispettivamente). Coerentemente con i dati disponibili in letteratura, non si sono osservati alterazioni dell'intervallo QT nei pazienti in monoterapia con AA, mentre associazione di antipsicotici con antidepressivi rappresenta un probabile fattore di rischio per tali anomalie [16]. L'impiego degli antipsicotici nei pazienti anziani con gravi disturbi psichiatrici, soprattutto se associati a deficit cognitivi multipli, dovrebbe seguire alcune norme generali: questi agenti inizialmente dovrebbero essere impiegati a dosi basse, con un aumento graduale del dosaggio, considerando dosi terapeutiche molto più basse rispetto a quelle impiegate per l'adulto-giovane. Oltre ad un attento e periodico monitoraggio degli eventuali effetti collaterali associati (aumento di peso, ipotensione ortostatica, sincope, tachicardia, stipsi, secchezza delle fauci, dispepsia e dolori addominali) deve essere sempre attentamente considerato il rischio di interazioni con altri farmaci, specie nell'associazione con stabilizzatori dell'umore o con SSRI. Negli ultimi anni

si sono affermate diverse terapie non farmacologiche nei pazienti con demenza o deficit cognitivi associati a disturbi psichiatrici in età senile. Gli interventi non farmacologici sono finalizzati non solo a ridurre la gravità dei sintomi clinici, ma hanno come obiettivo terapeutico principale il miglioramento dello stato funzionale del paziente. I principali interventi non farmacologici comprendono: Memory Training, Terapia di riorientamento alla realtà, la terapia di reminiscenza e la musicoterapia. Sebbene l'efficacia di questi interventi sia più difficile da valutare rispetto a quella degli interventi farmacologici in quanto è più complesso definire, standardizzare, mettere in atto e confrontare trattamenti attivi e placebo, sono disponibili in letteratura diversi studi che comprovano l'efficacia clinica di questi programmi terapeutici. Per quanto concerne la musicoterapia, una revisione Cochrane ha osservato cinque studi randomizzati controllati riguardanti l'efficacia della musicoterapia sul controllo dei sintomi comportamentali e cognitivi nei pazienti con forme croniche di malattie psichiatriche o degenerative come schizofrenia, disturbi bipolari, demenze, e autismo [17]. Questi trial hanno documentato un miglioramento della qualità della vita delle persone con sintomi psichiatrici gravi e cronici, quali riduzione degli episodi di agitazione psicomotoria, dell'aggressività, riduzione del tempo di wandering, nonché miglioramenti delle funzioni cognitive e delle capacità di relazione interpersonale in pazienti trattati con musica generica o con le melodie preferite o inserite attivamente in un gruppo musicale [18]. Nei pazienti con disturbi psicotici associati a deficit cognitivi l'utilizzo degli anti-psicotici atipici, Quetiapina e Olanzapina, migliora la sintomatologia clinica e lo stress dei caregiver in misura statisticamente maggiore rispetto al placebo, ed in modo più rapido nel tempo. Quetiapina ed Olanzapina assunti in monoterapia e non in combinazione con SSRI è stata ben tollerata per 6 mesi nella quasi totalità dei pazienti. Tuttavia questi farmaci sembrano avere uno scarso impatto clinico sulle performance cognitive e funzionali dei pazienti, che, peraltro, incidono in modo preminente sulla prognosi e sull'aderenza alle terapie in questa popolazione di pazienti. Per questo nell'elaborazione di progetti terapeutici individualizzati, occorre sempre considerare un approccio che comprenda anche terapie riabilitative ed un attento esame delle problematiche sociali ed assistenziali delle persone con disturbi psichiatrici cronici.

Bibliografia

1. Alexopoulos G, Streim J, Carpenter D et al. Using antipsychotic agents in older patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(suppl. 2):5-99.
2. Levy K, Lanctot KL, Farber S et al. Does pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease relieve caregiver burden? *Drugs & Aging* 2012;29:167-179.
3. Sink K, Holden K, Yaffe K et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2005;293:596-608.
4. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical anti-psychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-1538.
5. Barale F, Marinoni A, Clerici M. And how shall we deal with adaptation and implementation of NICE schizophrenia guidelines in Italy? *Epidemiology Psichiatr Soc* 2008;17(4):258-262.
6. Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005;162:2022-2030.
7. Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
8. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
9. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-714.
10. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:190-209.
11. Kivircik Akdede BB, Alptekin K, Kits A et al. Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2005;29(2):233-238.

12. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP et al. Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clinical Therapeutics* 2000;22:1068-1084.
13. Street JS, Clark WS, Gannon KS et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:968-976.
14. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168(8):831-839.
15. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-1657.
16. Sala M, Caverzasi, Barale F. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005;4(1):1.
17. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS et al. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003477.
18. Boso M, Politi P, Barale F. Neurophysiology and neurobiology of the musical experience. *Funct Neurol* 2006;21(4):187-191.