

LURASIDONE

NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA:
EFFICACIA, TOLLERABILITÀ E NUOVE EVIDENZE

Tratto dal Congresso della Società Italiana di Psichiatria (SIP), Genova 2022

LURASIDONE

NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA: EFFICACIA, TOLLERABILITÀ E NUOVE EVIDENZE

Prof. Andrea Fagiolini e Dott. Alessandro Cuomo
Dipartimento di Salute Mentale e degli Organi di Senso, Università di Siena

PREMESSA

Dalla pratica clinica in campo psichiatrico degli ultimi decenni è possibile trarre un insegnamento prezioso: esistono diversi agenti antipsicotici, ma non esiste un farmaco che si possa considerare come la migliore scelta per tutti i pazienti. Lo specialista deve quindi sceglierne due o tre che possano essere più efficaci, considerato lo specifico profilo del paziente, oppure, con un approccio speculare, si può considerare un farmaco e definire poi quali sono i pazienti che possono beneficiarne. **Tra gli antipsicotici di seconda generazione, ha meritato molta attenzione negli ultimi anni lurasidone, antagonista del recettore dopaminergico D2, forte antagonista del recettore serotoninergico 5HT2a, che al contempo ha mostrato di avere una tollerabilità simile a quella degli agonisti parziali.** Oltre a ciò, lurasidone è un agonista parziale anche del recettore 5HT1a e possiede perciò anche un'attività antidepressiva. Un ulteriore meccanismo di azione degno di nota riguarda il forte antagonismo nei confronti di 5HT7: il blocco di questo recettore ha un ruolo sulla **regolazione del ritmo circadiano, nel medio e nel lungo termine.** Inoltre, è stato documentato un ruolo nella memoria e nell'apprendimento: una volta stabilizzato, il paziente trattato con lurasidone mostra un **miglioramento nelle funzioni esecutive e nelle funzioni cognitive**, quali attenzione, memoria e concentrazione. Per quanto concerne il profilo di tollerabilità, si segnala un **buon profilo metabolico, basso rischio di sedazione e di iperprolattinemia.** Per di più, lurasidone **non è fortemente antistaminico** e non tende perciò a dare sedazione. Se la sedazione è necessaria nella fase acuta, come avviene anche per gli agonisti parziali, lurasidone può essere somministrato insieme a un farmaco sedativo che poi può essere interrotto lasciando il paziente libero dall'offuscamento tipico dell'antistaminico. Lurasidone **non è infine un farmaco anticolinergico**, e non è quindi gravato da effetti collaterali quali xerostomia, stipsi e ritenzione urinaria.

UNO STUDIO DI PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON LURASIDONE NELLA PRATICA CLINICA IN ITALIA

INTRODUZIONE

Lo scenario della farmacologia, e della psichiatria in particolare, si sta spostando sempre più verso un trattamento caratterizzato da un alto grado di tollerabilità, ma al netto di una grande efficacia, segnando così un enorme progresso rispetto ai farmaci precedenti, gravati da un basso grado di tollerabilità, non tanto nella fase acuta, quanto nella fase di mantenimento.

Per quanto concerne in particolare la schizofrenia e i trattamenti antipsicotici, vanno considerati 5 aspetti fondamentali¹⁻³:

1. la maggior parte dei pazienti con schizofrenia va incontro a molteplici ricadute nel corso della patologia;
2. per il paziente schizofrenico, le ricadute possono avere conseguenze deleterie sul piano lavorativo, relazionale, educativo e sociale;
3. le ricadute si associano a una compromissione del funzionamento, una ridotta risposta terapeutica e un aumentato rischio di atti auto ed eterolesivi;
4. gli antipsicotici rappresentano l'elemento cardine del trattamento della schizofrenia sia nella fase acuta sia in quella di mantenimento a lungo termine;
5. l'impiego degli antipsicotici si associa a un miglioramento dei sintomi psicotici acuti e a una riduzione del rischio di ricadute e ospedalizzazioni.

Partendo da questo razionale, ci si è posti una questione fondamentale: al fine di valutare il nostro intervento sui pazienti, quale metrica si può utilizzare per andare oltre la mera risoluzione dei sintomi, all'interno di una patologia così complessa e così invalidante come la schizofrenia?

Esiste infatti il problema di considerare non solo i sintomi positivi, che sono quelli che emergono immediatamente, ma anche quelli negativi, che coinvolgono, per esempio, la sfera cognitiva o la qualità della vita. Un passo avanti in questo senso viene dalla possibilità di definire una differenza tra l'*efficacy*, cioè l'efficacia in termini clinici, determinata con scale di valutazione e analisi di biostatistica su dati raccolti nei *trial*, e l'*effectiveness*, ovvero l'impatto di un trattamento all'interno del mondo reale. Un buon parametro *proxy* dell'*effectiveness* è la persistenza al trattamento, valutata per esempio nello studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial*

of Intervention Effectiveness), in cui sono stati confrontati tra loro 5 antipsicotici (APs), risperidone (RIS), olanzapina (OLA), quetiapina (QUE), ziprasidone (ZIP) e perfenazina (PER), su circa 1500 pazienti e fino a 18 mesi. In questo *trial*, solo il 25% dei pazienti risultava persistente a 18 mesi: la maggioranza dei soggetti per ogni gruppo di trattamento aveva interrotto la terapia con APs a causa di ridotta efficacia o di eventi avversi. Da qui è nata l'idea di condurre uno studio⁴ su lurasidone (LUR), che negli studi clinici ha dimostrato una notevole efficacia, sia rispetto al placebo sia rispetto anche a farmaci molto potenti come olanzapina, con una buona tollerabilità dal punto di vista metabolico ed extrapiramidale.

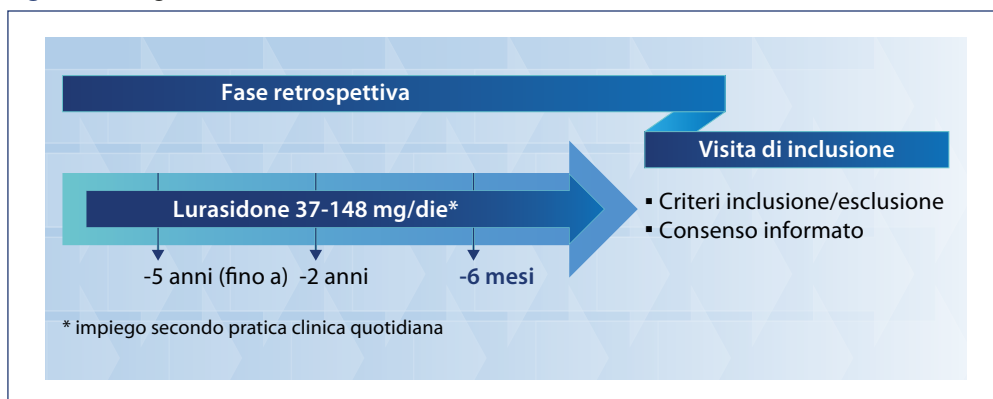
OBIETTIVI E METODI DELLO STUDIO

Nello studio è stata valutata la persistenza al trattamento con lurasidone, un parametro che ben rappresenta la rilevanza clinica di un intervento effettuato. L'obiettivo era di valutare non solo l'efficacia di un intervento acuto, cioè in presenza di sintomi acuti, ma anche ciò che avviene nel medio-lungo periodo.

Per quanto riguarda il disegno sperimentale, si è trattato di uno studio nazionale, multicentrico, non interventistico, retrospettivo, su pazienti adulti con schizofrenia che hanno iniziato ad assumere lurasidone almeno 6 mesi prima dell'inclusione nello studio, e fino a 5 anni prima, che hanno avuto inoltre un periodo di osservazione di almeno 6 mesi, con dati riportati in cartella clinica in modo sistematico e punteggi ottenuti con scale di valutazione (**Figura 1**).

I criteri di inclusione e di esclusione sono quelli riportati nella **Tabella 1**.

Figura 1. Disegno dello studio



Elaborato da Fagiolini A, et al. *Annals of General Psychiatry*, in stampa⁴

Tabella 1. Criteri di inclusione e di esclusione dello studio

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Pazienti adulti (≥ 18 anni) al momento dell'inizio di LUR	Pazienti < 18 anni al momento dell'inizio di LUR
Sesso maschile o femminile	
Inizio del trattamento con LUR (almeno 1 dose), secondo la normale pratica clinica, almeno 6 mesi prima dell'inclusione nello studio	Il paziente aveva partecipato ad un trial clinico durante la fase retrospettiva di follow-up dello studio in oggetto
LUR rappresenta l' AP principale al momento dell'inizio del trattamento	LUR non rappresenta l' AP principale al momento dell'inizio del trattamento
Disponibilità a partecipare allo studio (il paziente deve fornire, per iscritto, il consenso informato e il consenso al trattamento dei dati personali)	Pazienti che non forniscono il consenso informato e/o il consenso al trattamento dei dati personali

Abbreviazioni: LUR, lurasidone; SCZ, schizofrenia; DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; AP, antipsicotico.

Elaborato da Fagiolini A, et al. *Annals of General Psychiatry*, in stampa⁴

L'*outcome* primario era rappresentato dal parametro della persistenza al trattamento con lurasidone per almeno 6 mesi. Sono stati anche valutati diversi *outcome* secondari, tra cui le caratteristiche demografiche che avrebbero potuto influenzare la risposta al trattamento (gli *outcome* secondari sono riportati per esteso nella **Tabella 2**).

Tabella 2. *Outcome* secondari dello studio

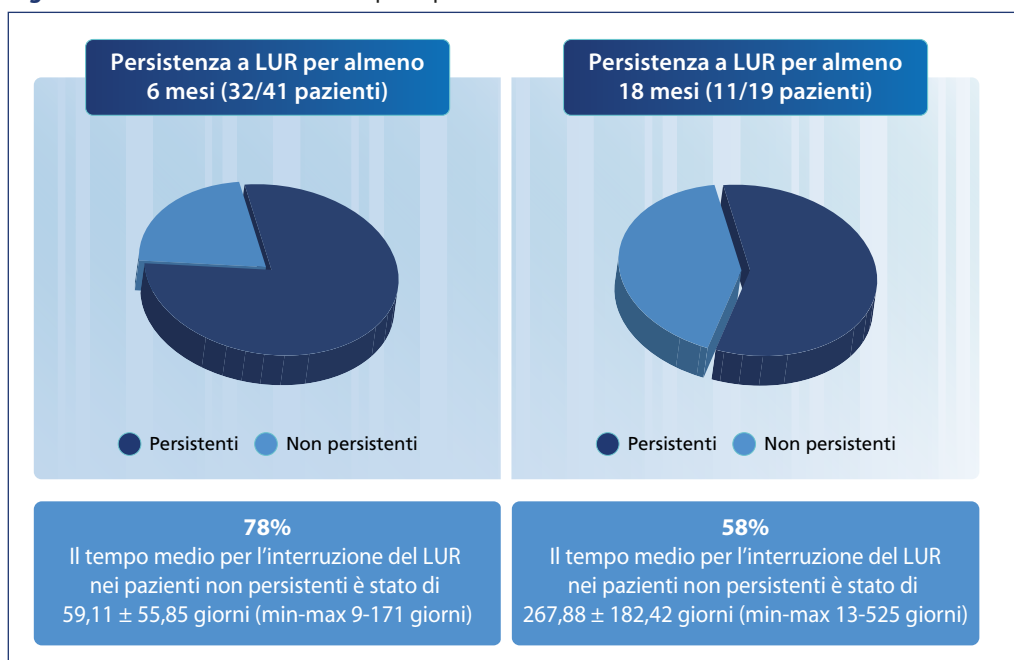
• Descrivere le caratteristiche demografiche (età, sesso) e cliniche (CGI-S) dei pazienti al momento dell'inizio di LUR
• Valutare la relazione tra persistenza al trattamento con LUR e le variabili demografiche e cliniche
• Descrivere i casi di interruzione - transitoria e definitiva - della terapia con LUR e le relative cause
• Valutare la percentuale di pazienti persistenti a LUR per almeno 18 mesi
• Descrivere i pattern di utilizzo di LUR nei diversi setting di cura e tra i diversi centri partecipanti
• Descrivere l'utilizzo di risorse sanitarie correlate alla SCZ durante il trattamento con LUR
• Valutare l'effectiveness di LUR, misurata con la scala CGI-S

Elaborato da Fagiolini A, et al. *Annals of General Psychiatry*, in stampa⁴

RISULTATI

Sono stati arruolati 45 pazienti, 41 pazienti inclusi nella popolazione eleggibile in 5 centri italiani con periodo di svolgimento tra luglio e dicembre del 2021. La persistenza al trattamento con lurasidone per almeno 6 mesi ha riguardato 32 pazienti su 41 (78%), mentre la persistenza a 18 mesi 11 pazienti su 19 (58%). Per quanto riguarda gli *outcome* secondari, nessuna variabile demografica e clinica indagata (sesso, età, parametri sociali e professionali) è risultata predittiva della durata del trattamento con LUR ($p > 0,05$) (**Figura 2**).

Figura 2. Dati di *outcome* e risultati principali



Adattato da Fagiolini A, et al. *Annals of General Psychiatry*, in stampa⁴

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, dallo studio è emersa una bassa percentuale di eventi avversi, pari a circa il 15%, potenzialmente correlati a LUR: si tratta di un valore ancora più basso di quelli riscontrati nei *trial* clinici.

Più nello specifico, 6 pazienti (14,63%) hanno manifestato almeno una reazione avversa potenzialmente correlata al farmaco: acatisia (7,32%), disturbo extrapiramidale (4,88%), iperprolattinemia (2,44%), irrequietezza (2,44%) e galattorrea (2,44%). Nessun evento avverso è risultato grave.

CONCLUSIONI

Per quanto riguarda la persistenza al trattamento con lurasidone, i risultati sono stati i seguenti:

- il **78%** dei pazienti trattati con lurasidone, secondo normale pratica clinica, è risultato **persistente al trattamento a 6 mesi**;
- il **58%** risultava **persistente al trattamento a 18 mesi** (nel gruppo con periodo di osservazione ≥ 18 mesi).

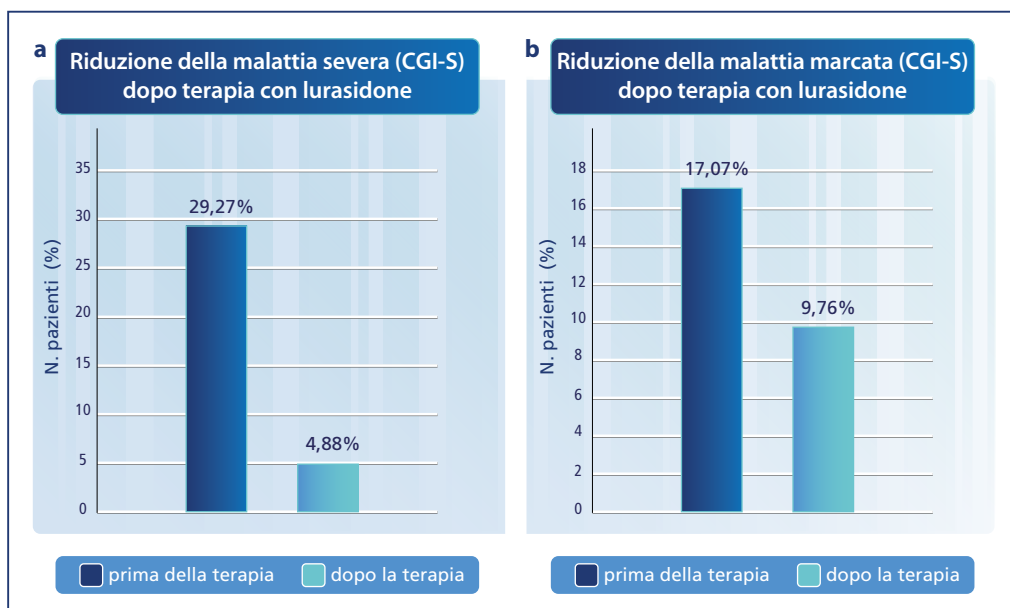
Per quanto concerne l'efficacia, i risultati sono stati i seguenti:

- la malattia severa (CGI-S) è risultata **ridotta dal 29% circa**, del periodo precedente la terapia con lurasidone, **al 5% circa** nel periodo successivo alla terapia con lurasidone (**Figura 3a**);
- la malattia marcata (CGI-S) è **risultata ridotta dal 17% circa**, del periodo precedente la terapia con lurasidone, **al 10% circa** nel periodo successivo alla terapia con lurasidone (**Figura 3b**).

Infine, per la tollerabilità del trattamento:

- il **15% ha presentato eventi avversi** potenzialmente correlati al farmaco, nessuno dei quali grave.

Figura 3. Dati di efficacia della terapia con lurasidone



Elaborato da Fagiolini A, et al. *Annals of General Psychiatry*, in stampa⁴

TAKE HOME MESSAGES

- Gli antipsicotici rappresentano l'elemento cardine del **trattamento della schizofrenia**.
- Un buon parametro *proxy* dell'*effectiveness* è la **persistenza al trattamento**.
- Negli studi clinici lurasidone ha dimostrato una **notevole efficacia**, con una **buona tollerabilità** dal punto di vista metabolico ed extrapiramidale.
- Nel presente studio, condotto secondo pratica clinica, il **78%** dei pazienti trattati con lurasidone risulta **persistente al trattamento a 6 mesi**; il **58%** risulta persistente al trattamento **a 18 mesi**.
- La malattia severa (CGI-S) è risultata **ridotta al 5%** circa nel periodo successivo alla terapia con lurasidone; la malattia marcata (CGI-S) è risultata **ridotta al 10%** circa nel periodo successivo alla terapia con lurasidone.
- Il 15% ha presentato eventi avversi potenzialmente correlati al farmaco, **nessuno dei quali grave**.

BIBLIOGRAFIA

1. Lieberman JA, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22; 353 (12): 1209-23.
 2. Emsley R, et al. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013 Feb 8; 13:50.
 3. Ceraso A, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 11; 8:CD008016.
 4. Fagiolini A, et al. Treatment Persistence in Patients with Schizophrenia Treated with Lurasidone in Italian Clinical Practice. *Annals of General Psychiatry*, in stampa.
- 