

Interruzione del trattamento nei pazienti con schizofrenia che ricevono olanzapina o aripiprazolo: metanalisi degli studi clinici controllati



Benedetta Santarlaschi*, Giovanni Biricolti**, Cecilia Orsi*

ABSTRACT

BACKGROUND: In schizophrenia the drop-out rate can be used as proxy of effectiveness. The drop-out evaluation is also important considering the relevant economic impact for NHS of an antipsychotic therapy discontinuation in terms of patient hospitalization and other related healthcare resources consumption.

OBJECTIVE: To analyze the differences in the rates of drop-out from clinical trials between olanzapine and aripiprazole.

METHODS: Literature search was based on MEDLINE, on Iowa-IDIS and Drugdex databases (1966-Dec 2004). Analysis included 12 randomized controlled trials (3.778 patients), 8 for olanzapine (2.559 patients) and 4 for aripiprazole (1.219 patients). RCT inclusion criteria were: a) Patients affected by schizophrenia; b) Randomized assignment to olanzapine or aripiprazole treatment group; c) Number of patients included in the treatment group higher than 100; d) Drop-out frequency evaluation between 4th and 26th weeks of follow-up.

RESULTS: The rate of treatment discontinuation was greater for aripiprazole than for olanzapine (42,2% vs. 31,6% respectively). The comparison between drop-out percentages is statistically significant ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS: The incidence of drop-outs was better controlled in the olanzapine group of studies than in the aripiprazole group of studies.

Keywords: schizophrenia, drop-out, olanzapine, aripiprazole
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (1): 69-76

INTRODUZIONE

Nella pratica clinica, l'interruzione non programmata di un trattamento farmacologico (drop-out) può dipendere da numerosi fattori, ad esempio mancanza di efficacia del trattamento, comparsa di effetti avversi, non corretta assunzione del farmaco da parte del paziente [1-12]. Allo scopo di eseguire valutazioni dell'outcome terapeutico, il dato di drop-out viene spesso interpretato nei termini seguenti: la prosecuzione della terapia è considerata un successo terapeutico, mentre la sospensione del trattamento viene classificata come insuccesso (a prescindere dalla causa che ha portato all'interruzione stessa).

Attualmente, in ambito psichiatrico questa semplificazione è ben accettata [13-14]. In un recente progetto di ricerca coordinato dal gruppo americano CATIE [15], l'incidenza di drop-out è riconosciuta come l'end-point che meglio delinea il profilo di efficacia e di tollerabilità di un trattamento antipsicotico.

Indipendentemente da quale sia la fonte delle informazioni cliniche (studi randomizzati oppure studi epidemiologici), il disegno tipico per condurre le analisi sui drop-out prevede una prima fase di estrazione dei dati dalla letteratura e una successiva valutazione per produrre un'informazione riassuntiva (es. attraverso una metanalisi).

* Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia

** Eli Lilly Italia

Gli antipsicotici si prestano bene a questo tipo di analisi, in particolare gli antipsicotici atipici [16].

In questo studio abbiamo condotto una analisi degli studi clinici randomizzati (RCT) con lo scopo di confrontare l'incidenza di drop-out tra olanzapina e aripiprazolo. Aripiprazolo è una molecola ad attività antipsicotica approvata per l'uso in pazienti con schizofrenia.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

L'obiettivo della nostra analisi è stato quello di produrre un dato metanalitico sulla frequenza di drop-out a breve termine (entro 26 settimane) per olanzapina e aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia. L'analisi si è articolata in tre fasi: 1) ricerca bibliografica degli studi clinici che hanno valutato la frequenza di drop-out per questi due antipsicotici; 2) identificazione degli studi pertinenti ed estrazione dei dati di drop-out; 3) sintesi metanalitica delle informazioni così raccolte.

Ricerca bibliografica

Gli studi candidati all'inclusione nella nostra analisi sono stati identificati attraverso una ricerca MEDLINE su Internet (PubMed MEDLINE; indirizzo <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>). Non essendo ad oggi disponibili studi che confrontano direttamente olanzapina verso aripiprazolo, la nostra metanalisi ha valutato la frequenza dei drop-out nei trials randomizzati in cui olanzapina o aripiprazolo sono stati confrontati verso un altro psicofarmaco o verso placebo.

La ricerca MEDLINE riguardante aripiprazolo è stata condotta utilizzando la parola chiave "aripiprazole" e i seguenti limiti: a) "randomized controlled trials", b) "English language", c) "citations with abstract", senza l'uso di alcun filtro riguardante la data di pubblicazione. Una prima ricerca MEDLINE, che ha coperto il periodo compreso tra il 1 gennaio 1966 e il 22 dicembre 2004, si è basata sulla combinazione delle seguenti parole-chiave: "withdrawal", "discontinuation" "drop-out", "aripiprazole" or "olanzapine", utilizzando 3 filtri di ricerca ("randomized controlled trials", "English

language", "citations with abstract"). Per integrare questa prima ricerca di letteratura, abbiamo condotto una seconda estrazione MEDLINE più ampia avente le seguenti caratteristiche: a) utilizzo delle parole-chiave "aripiprazole" o "olanzapine" con 3 filtri di ricerca ("English language", e "citations with abstract" e "All adult=19+ years"); b) nessun utilizzo di parole-chiave riferite all'interruzione del trattamento; c) nessun utilizzo dei termini predefiniti dal motore di ricerca PubMed per la selezione di studi controllati (RCT). Questa seconda ricerca ha permesso di estendere il numero di RCT estratti dalla prima ricerca.

Le due ricerche MEDLINE sopra esposte sono state infine integrate da due ulteriori ricerche condotte rispettivamente sulla banca dati Iowa-IDIS (Iowa Drug Information Service, University of Iowa, USA) e sulla banca dati Drugdex (Drugdex Volume 123 by Micromedex, Englewood, Colorado, USA). Anche in questi due ultimi casi il periodo preso in considerazione era tra il 1966 e il 22 dicembre 2004.

Identificazione degli studi ed estrazione dei dati di drop-out

La scelta di includere solo gli studi randomizzati dipende dalla tipologia di letteratura disponibile su aripiprazolo (letteratura recente costituita quasi esclusivamente da studi randomizzati e pressoché priva di studi osservazionali).

Nelle nostre analisi sono stati inclusi solo gli RCT che rispondevano a ciascuno dei seguenti criteri:

- a) arruolamento dei pazienti con schizofrenia indipendentemente da un eventuale precedente trattamento;
- b) assegnazione randomizzata a olanzapina o aripiprazolo nel gruppo di trattamento ed a qualsiasi terapia di riferimento nel gruppo di controllo;
- c) numero di pazienti inclusi nel gruppo di trattamento superiore a 100 (essendo i piccoli trials scarsamente rappresentativi ai fini della valutazione di drop-out);
- d) valutazione della frequenza del drop-out ad un tempo compreso tra la 4^a e la 26^{ma} settimana del follow-up.

Sono stati esclusi gli studi che non valutavano end-point clinici come pure quelli

focalizzati su casistiche particolari (es. solo donne oppure solo anziani).

Da ciascuno degli studi selezionati è stato estratto il dato sulle interruzioni del trattamento osservate prima del termine del follow-up (il numeratore del rapporto di drop-out) e la numerosità totale della casistica (denominatore del rapporto).

Valutazione metanalitica dei risultati e metodi statistici

Dopo aver raccolto le informazioni sulla durata del trattamento per tutti i soggetti arruolati nei vari RCT, la nostra analisi ha generato un dato complessivo (metanalitico) di drop-out separatamente per olanzapina e aripiprazolo.

Il drop-out metanalitico è stato calcolato come rapporto "grezzo" costituito dalla somma dei numeratori divisa per la somma dei denominatori. Dopo aver calcolato la proporzione che rappresenta il totale dei drop-out sul totale degli arruolati, l'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) di tale rapporto è stato calcolato secondo le equazioni 1,26 e 1,27 di Fleiss [17]; tale metodo genera anche

una stima della deviazione standard (DS) del rapporto. Infine, l'incidenza di drop-out dei due trattamenti è stata comparata usando il t-test di Student.

RISULTATI

Ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica ha permesso di identificare otto RCT per olanzapina e quattro per aripiprazolo. Il numero totale dei pazienti arruolati è risultato pari a 2.559 e 1.219 per i due farmaci rispettivamente.

Risultati della metanalisi

Nella Tabella I e nella Tabella II sono riportate le informazioni sui drop-out estratte dagli RCT inclusi nella nostra valutazione. Per olanzapina il dato metanalitico sulla frequenza di drop-out è del 31,6% (IC95% da 29,8% a 33,4%; DS=0,9%). Per aripiprazolo il dato è pari al 42,2% (IC95% da 39,4% a 45,0%; DS=1,4%). Il confronto tra queste due percentuali di drop-out è statisticamente significativo ($p < 0,001$).

Studi clinici controllati	Follow-up (settimane)	GRUPPO OLANZAPINA		GRUPPO DI CONTROLLO
		Totale pazienti	N° dei pazienti che hanno interrotto il trattamento (%)	Terapia
Conley et al. [18]	6	189	35 (19)	Risperidone
Lieberman et al. [19]	6	131	37 (28)	Aloperidolo
Martin et al. [20]	8	188	42 (22)	Amisulpiride
Tollefson et al. [21]	6	1336	448 (34)	Aloperidolo
Tran et al. [22]	6	196	84 (43)	Risperidone
Tran et al. [23]	8	172	36 (21)	Risperidone
Mortimer et al. [24]	24	188	71 (38)	Amisulpiride
Rosenheck et al. [25]	16	159	56 (35,2)	Aloperidolo
TOTALE		2559	809 (31,6)	

Tabella I
Studi clinici controllati (RCT) inclusi nella metanalisi su olanzapina

Studi clinici controllati	Follow-up (settimane)	GRUPPO ARIPIPRAZOLO		GRUPPO DI CONTROLLO Terapia
		Totale pazienti	N° dei pazienti che hanno interrotto il trattamento (%)	
Kasper et al. [26]	16	861	362 (42)	Aloperidolo
Potkin et al. [27]	4	101	34 (34)	Risperidone Placebo
Pigott et al. [28]	26	155	84 (54,2)	Placebo
Kane et al. [29]	4	102	34 (33)	Aloperidolo Placebo
TOTALE		1219	514 (42,2)	

Tabella II
Studi clinici controllati (RCT) inclusi nella metanalisi su aripiprazolo

DISCUSSIONE

La valutazione dell'incidenza di drop-out come indice complessivo di efficacia terapeutica, tollerabilità e compliance è un concetto sostenuto da molti studi clinici nell'area della psichiatria e da un'ampia letteratura nella farmacoterapia in generale (soprattutto farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, es. anticonvulsivanti e antidepressivi). Sulla scorta di queste tendenze della letteratura, il nostro studio è stato disegnato identificando la percentuale di drop-out come unico end-point nel confronto tra olanzapina e aripiprazolo.

La nostra analisi si è limitata a questi due antipsicotici atipici. Infatti, da un lato clozapina già da diversi anni trova un uso assai limitato nella schizofrenia (inoltre la letteratura di questo antipsicotico oramai è parecchio datata); dall'altro, il risperidone è già stato confrontato verso olanzapina in termini di incidenza di drop-out [16], così come quetiapina vs olanzapina [30].

Alla luce dei risultati della nostra analisi olanzapina risulta possedere un profilo di drop-out significativamente migliore rispetto ad aripiprazolo.

Il dato a favore dell'olanzapina generato dalla nostra analisi rappresenta una prima indicazione evidence-based, la quale tuttavia richiederà una conferma basata su studi di confronto diretto.

Il principale punto debole del nostro studio consiste nel disegno indiretto del confronto tra i due farmaci (il quale è stato tuttavia una scelta obbligata, in quanto mancano RCT che

abbiano valutato questi due trattamenti con un confronto testa a testa).

Un problema che emerge dalla nostra analisi è la documentazione clinica complessivamente insufficiente a sostegno di aripiprazolo. Infatti la letteratura oggi disponibile su aripiprazolo comprende principalmente studi di dose-ranging vs placebo (che semplicemente documentano che il farmaco è attivo) e studi vs aloperidolo (che, tra l'altro, dimostrano un beneficio incrementale incerto o addirittura inesistente per il nuovo "atipico").

In questo quadro, il posizionamento terapeutico di aripiprazolo appare assai problematico essendo questo farmaco compreso da un lato dagli atipici classici (es. olanzapina e risperidone, già ben collaudati e conosciuti) e dall'altro dallo stesso aloperidolo. Perciò questo nuovo antipsicotico atipico può, al momento, configurarsi soltanto come una terapia di nicchia destinata a pazienti selezionati non trattabili per varie ragioni né con gli atipici già disponibili da diversi anni (clozapina, olanzapina, riperidone, quetiapina) né con aloperidolo. Va osservato che questa ipotesi di un uso molto selezionato del nuovo farmaco (es. nei non-responders degli altri atipici) non trova riscontro nel disegno dei trials finora condotti con aripiprazolo.

Potrebbe essere interessante valutare le implicazioni economiche che conseguono alle diverse incidenze di drop-out osservate con questi due farmaci [31].

Tuttavia le valutazioni economiche trovano, in generale, un loro spazio di approfondi-

mento soprattutto quando sono chiare le indicazioni sulle evidenze cliniche dei due comparators presi in esame. In questo caso, la documentazione clinica su aripiprazolo appare tuttora incerta, per cui si ritiene prematuro approfondire gli elementi economici che concernono questo nuovo farmaco.

Al momento è sufficiente citare che in Italia una DDD di olanzapina (10 mg) costa

5,28 euro, una DDD di risperidone (5mg) costa 5,22 euro, una DDD di quetiapina (400 mg) costa 5,60 euro. Quindi il costo italiano di una DDD di aripiprazolo (15 mg) cade nella stessa fascia di prezzo degli altri antipsicotici atipici (5,28 euro). Tuttavia, mancano le prove che aripiprazolo dia gli stessi benefici clinici degli antipsicotici atipici.

Gli autori (BS, CO) hanno ricevuto un grant per l'esecuzione di questo studio da Eli-Lilly Italia. Si ringrazia il Dr. Andrea Messori, Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, per i suggerimenti forniti durante l'esecuzione di questo studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson IM, Tomenson BM. *Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: an analysis.* BMJ 1995; 310: 1433-1438.
2. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. *Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy.* Epilepsy Res 1999;37(1):81-7.
3. Chadwick D. *Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study.* Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Lancet 1999;354(9172):13-9.
4. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. *Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison.* Lancet 1999;354(9196):2106-11.
5. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial.* Neurology 1995;45(7):1277-85.
6. Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A. *Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample.* International Clinical Psychopharmacology 2000;15:245-255.
7. Korean Topiramate Study Group. *Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial.* Epilepsia 1999;40(12):1767-74.
8. Pol S, Couzigou P, Bourliere M, Abergel A, Combis JM, Larrey D, et al. *Randomized trial of ribavirin and interferon-alpha vs. interferon-alpha alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment.* Multicenter Study Group under the coordination of the Necker Hospital, Paris, France. J Hepatol 1999;31:1-7.
9. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. *A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma.* Arthritis Rheum 2001;44(6):1351-8.

Interruzione del trattamento nei pazienti con schizofrenia che ricevono olanzapina o aripiprazolo

10. Samuelian JC, Hackett, DA. *Randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression*. Journal of Psychopharmacology 1998;12:273-8.
11. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, et al. *Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial*. JAMA 2000;283(10):1303-10.
12. Walker MC, Li LM, Sander JW. *Long-term use of lamotrigine and vigabatrin in severe refractory epilepsy: audit of outcome*. BMJ 1996;313:1184-5.
13. Pelagotti F, Santarlasci B, Vacca F, Trippoli S, Messori A. *Dropout rates with olanzapine or risperidone: a multi-centre observational study*. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Feb;59(12):905-9.
14. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. *A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia*. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. N Engl J Med. 1997 Sep 18;337(12):809-15
15. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA. *The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development*. Schizophr Bull. 2003;29(1):15-31.
16. Santarlasci B, Messori A. *Clinical trial response and dropout rates with olanzapine versus risperidone*. Ann Pharmacother. 2003 Apr;37(4):556-63.
17. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. Wiley & Sons, New York: 1981, p.14.
18. Conley RR, Mahmoud R. *A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry. 2001 May;158(5):765-74. Erratum in: Am J Psychiatry 2001 Oct;158(10):1759.
19. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, McEvoy J, Perkins D, Sharma T, Zipursky R, Wei H, Hamer RM; HGDH Study Group. *Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol*. Am J Psychiatry. 2003 Aug;160(8):1396-404.
20. Martin S, Ljo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, Rein W; SOLIANOL Study Group. *A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months*. Curr Med Res Opin. 2002;18(6):355-62.
21. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. Am J Psychiatry. 1997 Apr;154(4):457-65.
22. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Berg PH, Beasley CM Jr. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy*. Br J Psychiatry. 1999 Jan;174:15-22.
23. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J Clin Psychopharmacol. 1997 Oct;17(5):407-18.
24. Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J; SOLIANOL Study Group. *A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia*. Int Clin Psychopharmacol. 2004 Mar;19(2):63-9.
25. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, Leslie D, Allan E, Campbell EC, Caroff S, Corwin J, Davis L, Douyon R, Dunn L, Evans D, Frecska E, Grabowski J, Graeber D, Herz L, Kwon K, Lawson W, Mena F, Sheikh J, Smelson D, Smith-Gamble V; Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. *Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial*. JAMA. 2003 Nov 26;290(20):2693-702.
26. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T. *Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia*. Int J Neuropsychopharmacol. 2003 Dec;6(4):325-37.

27. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. *Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul;60(7):681-90.
28. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. *Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study*. J Clin Psychiatry. 2003 Sep;64(9):1048-56.
29. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbardo DL, Ali MW. *Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. J Clin Psychiatry. 2002 Sep;63(9):763-71.
30. Santarlasci B. *Interruzione di trattamento nei pazienti con schizofrenia che ricevono olanzapina o quetiapina: metanalisi degli studi clinici controllati*. Pharmacoeconomic issues in Psychiatry, 2004: Milano, ADIS International, pp. 1-8.
31. Ravasio R, Guidi L, Mapelli V. *Il costo della sospensione del trattamento con atipici nella schizofrenia*. Pharmacoeconomic issues in Psychiatry, 2004: Milano, ADIS International, pp. 1-6.

