# Esposizione agli antipsicotici e rischio di stroke

**Data** 29 maggio 2009
**Categoria** psichiatria_psicologia

L'uso di tutti i farmaci antipsicotici comporta un aumento del rischio di stroke e tale aumento non è attribuibile a differenze nel rischio cardiovascolare basale del paziente.

Diverse evidenze raccolte negli ultimi anni hanno generato preoccupazioni riguardo l'aumento del rischio di stroke correlato all'uso degli antipsicotici atipici.
Nel 2002, l'Health Canada e la Jannssen-Ortho (azienda produttrice del risperidone), sulla base di evidenze limitate, hanno emanato un warning rivolto ai medici prescrittori per evidenziare questo problema. Nel 2004, lo United Kingdom's Commitee on Safety of Medicines ha raccomandato di non utilizzare gli antipsicotici atipici nei pazienti con demenza. Infine, nel 2006, la European Pharmacovigilance Working Party, sulla base dei risultati e delle osservazioni disponibili, ha concluso che esistono alcune deboli evidenze che i farmaci antipsicotici aumentino il rischio di stroke e che non c'è una chiara evidenza che questo rischio sia maggiore per gli atipici rispetto ai tipici (*).
Lo studio ha esaminato: 1) se l'aumento del rischio di stroke associato all'uso dei farmaci antipsicotici può essere attribuito a fattori di confondimento; 2) se il rischio differisce tra farmaci antipsicotici tipici ed atipici; 3) se il rischio è maggiore nei pazienti con diagnosi di demenza.

I pazienti sono stati selezionati dalla popolazione del General Practice Reserch Database, una banca dati costituita nel 1987 che contiene le informazioni sanitarie di oltre 6 milioni di pazienti afferenti a 400 ambulatori di medicina generale del Regno Unito. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano aver avuto uno stroke e una prescrizione per almeno un farmaco antipsicotico entro il 31 dicembre 2002.
Lo studio è stato condotto secondo il disegno self controlled case series, derivato dal metodo di coorte, basato sul confronto intrapersona all'interno di una popolazione di individui che presentano sia l'outcome che il trattamento d'interesse. Il rischio è stato determinato calcolando il rapporto tra la frequenza di stroke durante i periodi di esposizione e quella di tutti gli altri periodi di osservazione (rate ratio). Questo metodo elimina i potenziali effetti confondenti legati alle caratteristiche che variano tra gli individui come la frailty e i fattori di rischio per le malattie vascolari.

Nella banca dati sono stati identificati 6790 pazienti (4353 donne) ai quali, tra il gennaio 1988 e la fine del 2002, è stato prescritto almeno un farmaco antipsicotico e che hanno avuto almeno uno stroke. L'età media al momento della prima esposizione a qualsiasi farmaco antipsicotico era 80 anni, quella al momento del primo stroke 81 anni. A 6334 pazienti sono stati prescritti antipsicotici tipici, a 905 quelli atipici (5885 solo tipici, 456 solo atipici, 449 entrambi). Gli antipsicotici maggiormente prescritti sono state le fenotiazine (5153 pazienti) tra i tipici, il risperidone (729 pazienti) tra gli atipici. 2290 pazienti hanno avuto un solo periodo di esposizione, 2406 tra due e cinque e 2094 sei o più. 1423 pazienti hanno avuto diagnosi di demenza prima dello stroke, di questi, 1212 hanno ricevuto solo antipsicotici tipici, 85 solo quelli atipici.

I rate ratio, calcolati considerando tutti i pazienti selezionati, sono stati 1,73 (95% CI 1,60–1,87) per tutti i farmaci antipsicotici, 1,69 (1,55–1,84) per i soli tipici e 2,32 (1,73–3,10) per i soli atipici.
Il rate ratio per i pazienti ai quali sono stati prescritti farmaci antipsicotici che hanno avuto diagnosi di demenza prima dello stroke è stato 3,50 (2,97–4,12), quello per i pazienti non affetti da demenza 1,41 (1,29–1,55).
I rate ratio per i pazienti affetti da demenza ai quali sono stati prescritti solo antipsicotici tipici o solo atipici sono stati, rispettivamente, 3,26 (2,73–3,89) e 5,86 (3,01–11,38); tra i pazienti non affetti da demenza i valori calcolati sono stati, rispettivamente, 1,40 (1,26–1,54) e 1,90 (1,36–2,65).

L'uso di tutti i farmaci antipsicotici comporta un aumento del rischio di stroke e tale aumento non è attribuibile a differenze nel rischio cardiovascolare basale del paziente.
L'uso di antipsicotici atipici potrebbe comportare un rischio maggiore. I pazienti affetti da demenza, rispetto ai quelli privi della patologia, sembrano essere a rischio più elevato e l'uso di questi farmaci, quando possibile, dovrebbe essere evitato.

**Commento**

I punti di forza dello studio sono rappresentati dal disegno sperimentale, meno soggetto ai problemi di confondimento degli studi caso-controllo e di coorte; il fatto di aver escluso i dati successivi al 2002, quando sono emerse le prime allerte sull'associazione tra l'uso di antipsicotici atipici e lo stroke; la scelta di un campione rappresentativo della popolazione e di ampia dimensione. Un potenziale limite potrebbe derivare dalla qualità dei dati clinici riportati nella banca dati: in oltre l'85% dei casi, gli stroke sono stati registrati con un codice che non specificava il sottotipo. Ciò nonostante, il rate ratio in un sottogruppo di 233 pazienti con stroke emorragico, esposti agli antipsicotici è stato 1,14 (0,71–1,84), indicando che l'effetto dei farmaci potrebbe essere limitato agli stroke non emorragici.
(*) L'FDA, nel maggio scorso, ha pubblicato un comunicato stampa mediante il quale ha esteso il rischio di aumento

della mortalità nei pazienti anziani affetti da demenza a tutta la classe degli antipsicotici, sia tipici che atipici.

**Conflitto di interesse**

Nessuno dichiarato.

**Dottor Gianluca Miglio**

**Riferimento bibliografico**

Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. BMJ 2008; 337: a1227.

---

**Effetto dei warning regolatori sul tasso di prescrizione di farmaci antipsicotici nei pazienti anziani affetti da demenza: analisi basata sulla popolazione secondo il modello in serie temporale**

Tra i tre farmaci antipsicotici atipici, risperidone, olanzapina e quetiapina, introdotti in Canada negli anni ’90 per il trattamento della schizofrenia e di altre condizioni psichiatriche, solo risperidone è stato autorizzato per la gestione sintomatica a breve termine di comportamenti correlati ad aggressività e psicosi nei soggetti affetti da demenza.
Nell’Ottobre del 2002, l’azienda farmaceutica Janssen-Ortho che commercializza risperidone in Canada, ha concordato con l’Health Canada (Agenzia regolatoria canadese) un warning agli operatori sanitari sulla possibilità di eventi avversi gravi di natura cerebrovascolare associati all’uso dell’antipsicotico in pazienti anziani affetti da demenza, osservati in studi clinici controllati con placebo. Un warning simile su olanzapina rivolto agli operatori sanitari è stato diffuso nel Marzo 2004 dall’azienda farmaceutica Eli Lilly, produttrice del farmaco. Infine, nel giugno 2005, l’Health Canada ha notificato potenziali problemi di sicurezza (aumento della mortalità per tutte le cause) associati all’impiego di risperidone, olanzapina e quetiapina in pazienti anziani con demenza.
Questo studio ha cercato di esaminare l’impatto di questi warning sull’uso degli antipsicotici atipici e convenzionali analizzando i dati prescrittivi della provincia canadese dell’Ontario relativi a risperidone, olanzapina e quetiapina e ad una lista di farmaci antipsicotici convenzionali nel periodo compreso tra Maggio 2000 e Febbraio 2007. Sono stati inseriti anche i farmaci antipsicotici convenzionali alla luce dei risultati di studi osservazionali, che hanno suggerito una mortalità maggiore con questi farmaci rispetto agli atipici, in modo da ottenere una misura complessiva degli esiti di questi warning sulla sicurezza del paziente.
I pazienti con diagnosi di demenza sono stati identificati attraverso una correlazione dei codici paziente riportati sulle prescrizioni, con gli stessi codici presenti nelle cartelle di dimissione ospedaliera registrate dal Canadian Institute for Health Information e con i dati delle dichiarazioni mediche provenienti dall’Ontario Health Insurance Plan nei 5 anni precedenti la prescrizione dell’antipsicotico. La diagnosi di demenza è stata accertata anche tramite le prescrizioni di inibitori dell’acetilcolinesterasi. Sono stati selezionati pazienti con diagnosi di demenza ed età >65 anni al momento di ciascuna prescrizione degli antipsicotici. L’effetto di ciascun warning è stato misurato confrontando il tasso di prescrizione 12 mesi dopo la notifica dell’allerta con un tasso stimato, considerando che il warning stesso fosse privo di effetto. L’effetto assoluto dei warning è stato calcolato come differenza tra queste due misure. L’effetto relativo era invece il risultato del rapporto tra differenza assoluta e tasso stimato calcolati 12 mesi dopo il warning.
Nel periodo precedente il primo warning, una crescita nell’uso di antipsicotici atipici è stata associata ad un aumento dell’uso di antipsicotici in generale. Ciascuna allerta è stata associata con una riduzione minima relativa nell’uso predetto di antipsicotici atipici: 5% per il primo warning, 4.9% per il secondo e 3.2% per il terzo ($p < 0,05$). Il tasso prescrittivo dei farmaci antipsicotici in pazienti con demenza è aumentato del 20%, da 1512 per 100.000 anziani nel settembre 2002 (mese antecedente il primo warning) a 1813 per 100.000 anziani nel febbraio 2007, 20 mesi dopo il secondo avviso.
Sebbene i warning regolatori abbiano rallentato la crescita nell’uso dei farmaci antipsicotici atipici fra i pazienti con demenza, non hanno però ridotto il tasso di prescrizione generale di questi farmaci.

Nonostante i tre avvisi dell’Agenzia regolatoria canadese sulle probabili reazioni avverse associate ai farmaci antipsicotici atipici nei pazienti anziani affetti da demenza, il loro tasso di prescrizione è comunque aumentato.
Gli esiti delle comunicazioni regolatorie sulla sicurezza sembrano quindi essere limitati. Sono necessari interventi più efficaci per migliorare la sicurezza post-marketing dei farmaci, soprattutto in popolazioni particolarmente vulnerabili.

**Commento**

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale da L.Y. Katz che può essere riassunto nei seguenti punti chiave:
1) gli antipsicotici convenzionali e atipici sono impiegati estensivamente per il trattamento di disturbi comportamentali in pazienti anziani con demenza;
2) l’efficacia dei farmaci antipsicotici con questa indicazione non è stata dimostrata e il trattamento è stato associato ad

un aumento della mortalità nella popolazione dei pazienti trattati;
3) i warning sui rischi potenziali diffusi dalle aziende farmaceutiche in accordo con le Agenzie regolatorie non hanno modificato significativamente i tassi di prescrizione degli antipsicotici atipici in pazienti anziani con demenza in Ontario;
4) i warning sanitari dovrebbero fornire informazioni complete sui rischi e sull'efficacia dei trattamenti identificati e su trattamenti alternativi;
5) sono necessari metodi specifici per misurare gli esiti dei warning regolatori e la loro capacità di conseguire gli obiettivi che si è cercato di raggiungere con la loro diffusione.

**Conflitto di interesse**

Uno degli autori ha dichiarato di aver ricevuto compensi come consulente da diverse aziende produttrici di farmaci antipsicotici.

**Dottor Gianluca Miglio**

**Riferimenti bibliografici**

Valiyeva E et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. Can Med Assoc J 2008; 179: 438-46.
Katz LY. Concerns about health care warnings and their impact on prescribing behaviour. Can Med Assoc J 2008; 179: 405-6.

Contributi gentilmente concessi dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]