Antipsicotici atipici e rischio di morte cardiaca improvvisa

Data 11 ottobre 2009
Categoria psichiatria_psicologia

Gli utilizzatori correnti di antipsicotici tipici ed atipici hanno mostrato un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa sovrapponibile e dose-dipendente.

Gli antipsicotici tipici bloccano le correnti di ripolarizzazione mediate dal potassio e prolungano l'intervallo QT, importante meccanismo causale per l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari che spesso causano morte cardiaca improvvisa. Alcuni studi epidemiologici controllati hanno mostrato che il rischio di cardiotossicità da antipsicotici convenzionali è dose-dipendente.
Le conoscenze sulla sicurezza cardiaca degli antipsicotici atipici, che hanno ampiamente rimpiazzato nella pratica clinica i tipici, sono invece piuttosto limitate. Alcuni di questi farmaci bloccano le correnti di potassio ripolarizzanti, prolungano la ripolarizzazione ventricolare e mostrano effetti elettrofisiologici simili a quelli prodotti dagli antipsicotici di vecchia generazione.

Sebbene siano stati segnalati dei casi di torsioni di punta tra gli utilizzatori di antipsicotici atipici, non è noto però se questi farmaci possano incrementare il rischio di morte cardiaca improvvisa nella stessa misura dei tipici.

È stato quindi condotto un ampio studio retrospettivo al fine di confrontare il rischio di morte cardiaca improvvisa associato ad entrambe le classi di antipsicotici. Lo studio ha stimato l'incidenza aggiustata dell'evento tra gli utilizzatori correnti di farmaci antipsicotici nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1990 ed il 31 dicembre 2005, utilizzando dati di prescrizione computerizzati appartenenti al Medicaid del Tennessee (USA).

I pazienti inclusi nella coorte erano di età compresa tra 30 e 74 anni, arruolati nel Medicaid Tennessee da almeno 734 giorni e con accesso regolare alle cure sanitarie, definito come la presenza di almeno una prescrizione ed una visita medica extraospedaliera in ciascuno dei due anni precedenti. Sono stati esclusi i pazienti ad alto rischio di morte per cause non cardiache.
La coorte ha incluso i soggetti che avessero almeno un giorno "qualificante", che documentasse cioè l'impiego di antipsicotici (primo giorno di follow-up) durante il periodo di studio.

I farmaci presi in considerazione singolarmente nell'analisi sono stati: aloperidolo, tioridazina (antipsicotici tipici); clozapina, olanzapina, risperidone, quetiapina (antipsicotici atipici). I restanti antipsicotici tipici ed atipici sono stati analizzati in maniera complessiva per ciascuna sottoclasse farmacologica.

Per ciascun utilizzatore di antipsicotici sono stati selezionati due controlli, appaiati per sesso ed età e primo giorno di follow-up. Il follow-up è stato esteso dal primo giorno "qualificante" fino al termine dello studio oppure il decesso del paziente, l'interruzione dell'arruolamento al Medicaid o la decadenza di uno qualunque dei criteri di eleggibilità allo studio.
È stata effettuata un'analisi secondaria al fine di valutare ulteriori fattori di confondimento legati all'utilizzo di antipsicotici per indicazioni diverse dalla schizofrenia o psicosi correlate (es. disturbi dell'umore) per le quali erano disponibili terapie farmacologiche alternative, calcolando per ciascun componente del gruppo di controllo lo score di propensione (valore predittivo di probabilità che i soggetti potessero diventare utilizzatori di antipsicotici).

Sono stati definiti utilizzatori correnti i pazienti che ricevevano una nuova prescrizione di antipsicotici al massimo entro sette giorni dal termine dell'utilizzo della precedente.
L'uso corrente è stato ulteriormente classificato sulla base delle dosi dei farmaci che sono state espresse come equivalenti approssimati di 100 mg di clorpromazina e poi suddivise in dosi basse (<100 mg), moderate (da 100 a 299 mg) o alte (=300 mg).

L'end point primario è stato la morte cardiaca improvvisa avvenuta in comunità, definita come una condizione fatale improvvisa compatibile con tachiaritmia ventricolare e che si fosse verificata in assenza di altre cause non cardiache. I dati relativi alla mortalità sono stati ottenuti tramite i certificati di morte computerizzati collegati ai file presenti nella banca dati Medicaid.
Sono stati esclusi i decessi intraospedalieri, le morti non improvvise o dovute a cause estrinseche (es. da sovradosaggio di farmaci), malattie non cardiache (es. polmonite), o che avessero caratteristiche non compatibili con la tachiaritmia ventricolare (es. insufficienza cardiaca).

L'analisi primaria ha considerato 44.218 e 46.089 pazienti in trattamento, rispettivamente, con un singolo farmaco antipsicotico tipico ed atipico, confrontati con 186.600 non utilizzatori di antipsicotici. I partecipanti allo studio, di età media pari a 45,7 anni e prevalentemente di sesso femminile (65,2%), avevano caratteristiche demografiche sovrapponibili.

Durante il periodo di follow-up di 1.042.159 anni-persona, sono stati registrati 1.870 casi di morte cardiaca improvvisa. Gli utilizzatori correnti di antipsicotici tipici e atipici hanno mostrato frequenze più elevate dell'evento rispetto ai non

utilizzatori, con rapporti dei tassi di incidenza aggiustati pari a 1,99 (95% CI 1,68-2,34) e 2,26 (95% CI 1,88-2,72), rispettivamente. L'analisi ha rivelato un aumento significativo del rischio di morte per ciascun principio attivo in studio.

Il rapporto del tasso di incidenza degli utilizzatori di antipsicotici atipici confrontati ai trattati con i tipici è risultato pari a 1,14 (95% CI 0,93-1,39). Non è stato evidenziato un aumento significativo del rischio di morte cardiaca improvvisa per i vecchi utilizzatori rispetto ai non utilizzatori (rapporto del tasso di incidenza, 1,13; 95% CI 0,98-1,30).
Tra gli utilizzatori correnti, il rischio si è modificato significativamente con l'aumento della dose. Per i pazienti trattati con antipsicotici tipici, i rapporti dei tassi di incidenza variavano tra 1,31 (95% CI 0,97-1,77) quando il farmaco è stato somministrato a bassi dosaggi e 2,42 (95% CI 1,91-3,06) per i pazienti in terapia con dosaggi più alti ($p<0.001$).
Tra gli utilizzatori di antipsicotici atipici, i rapporti dei tassi di incidenza aumentavano da 1,59 (95% CI 1,03-2,46) per i bassi dosaggi a 2,86 (95% CI 2,25-3,65) per i pazienti trattati con dosi elevate ($p=0.01$).
Gli utilizzatori correnti di tioridazina ad alte dosi (=300 mg) hanno mostrato complessivamente il più elevato aumento del rischio (rapporto tassi incidenza 5,05; 95% CI 3,09-8,27). I risultati erano sovrapponibili nella coorte che è stata confrontata sulla base dello score di propensione.

In conclusione, gli utilizzatori correnti di antipsicotici tipici ed atipici hanno mostrato un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa sovrapponibile e dose-dipendente.
I risultati dello studio suggeriscono che, per ciò che concerne questo effetto, gli antipsicotici atipici non possono essere considerati più sicuri dei tipici.

Commento

Il principale limite di questo studio è il potenziale di confondimento dei risultati dovuto alla presenza di svariati fattori associati all'impiego di farmaci antipsicotici. Per pazienti con gravi patologie psichiatriche, i fattori di maggiore rilevanza includevano: patologie cardiovascolari o somatiche; uso concomitante di farmaci proaritmici; disturbi dell'umore; fattori di rischio comportamentali, quali abuso di droghe, scarsa cura della persona, fumo; altri effetti dei disturbi mentali. Il disegno e l'analisi dello studio hanno in ogni modo preso in considerazione alcuni accorgimenti per poter minimizzare i bias dovuti ai citati fattori di confondimento.
Lo studio non ha verificato i meccanismi con i quali i farmaci antipsicotici aumentano il rischio di morte improvvisa. Da questa analisi, che esclude gli utilizzatori a lungo termine, è possibile comunque ipotizzare degli effetti cardiotossici di tipo acuto.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti.
- I farmaci antipsicotici sono ampiamente utilizzati in tutte le fasce d'età e per numerose indicazioni sia autorizzate che off-label. Gli antipsicotici atipici olanzapina, risperidone, e quetiapina sono tra i primi 10 farmaci venduti a livello mondiale. La valutazione dei rischi è particolarmente importante nel caso di principi attivi che siano utilizzati così frequentemente ed in diverse categorie di pazienti, alcuni dei quali particolarmente vulnerabili (es. bambini e anziani).
- L'analisi è limitata ai nuovi utilizzatori dei farmaci in studio; questo disegno rivela esclusivamente gli eventi insorti a breve termine dall'inizio della terapia, eventi che potrebbero essere, tra l'altro, sottostimati includendo nell'analisi statistica anche gli utilizzatori a lungo termine meno suscettibili all'outcome in studio.
- La morte cardiaca improvvisa è un evento difficilmente rilevabile nei database di tipo sanitario ed il confronto tra utilizzatori e non utilizzatori eseguito negli studi osservazionali risulta piuttosto problematico a causa della carenza di informazioni relative a differenze di severità o prognosi della patologia.
- A fronte dell'assenza di chiare evidenze di efficacia in pediatria e negli anziani con demenza, il rischio di una reazione avversa fatale è probabilmente non accettabile. Sarebbe auspicabile una riduzione dell'impiego di questi farmaci nei pazienti vulnerabili, tranne in condizioni come schizofrenia e disturbo bipolare, per le quali i medici ritengano indispensabile la prescrizione di un antipsicotico.
- Il tasso di agranulocitosi fatale da clozapina, corrispondente a circa 0,2 per 1000 anni-persona, è di gran lunga inferiore alla stima del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti trattati con antipsicotici. Analogamente a quanto è già stato fatto per l'agranulocitosi da clozapina, sarebbe necessario mettere a punto un programma di risk-management che prenda in considerazione la possibilità di effettuare un elettrocardiogramma prima e subito dopo l'inizio della terapia con antipsicotici. Questo piccolo accorgimento potrebbe permettere la diagnosi precoce del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti trattati con alte dosi di antipsicotici.

Conflitto di interesse

Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti dalla ditta farmaceutica Pfizer e da svariate compagnie assicurative.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimenti bibliografici

Ray WA et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009; 360: 225-35.

Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death-how should we manage the risk? N Engl J Med 2009; 360: 294-6.

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