

SIF

Società Italiana di Farmacologia

FarmacoVigilanza
(Novembre 2016)

<http://www.farmacovigilanzasif.org>

Efficacia degli avvisi di sicurezza sulla prescrizione di antipsicotici in pazienti anziani con demenza nel Regno Unito ed in Italia

A cura del Dott. Andrea Ballerini. Università di Milano

Tratto da [Sultana J, et al.](#) *The effect of safety warnings on antipsychotic drug prescribing in elderly persons with dementia in the United Kingdom and Italy: a population-based study.* *CNS Drugs* 2016 Jul 16 (1).

“Oltre il 90% delle persone con demenza presenta sintomi comportamentali e psicologici quali aggressività, confusione ed allucinazioni. Per tale sintomatologia gli antipsicotici sono comunemente prescritti senza un’indicazione terapeutica approvata (*off-label*). Ballard e Waite hanno condotto una revisione sistematica di 18 trial clinici randomizzati e controllati (RCT) verso placebo (2), trovando una significatività statistica, anche se modesta, per miglioramenti nell’aggressività e minori benefici sulla psicosi nel corso di 6-12 settimane di trattamento con risperidone od olanzapina. Al contrario, la quetiapina è apparsa inefficace. In Europa, il risperidone è l’unico antipsicotico indicato nel trattamento dei sintomi della demenza [gestione a breve termine (≤ 6 settimane) dei sintomi di aggressività di grado severo in assenza di risposta ad altri trattamenti]. Effetti avversi di grado severo correlati all’utilizzo degli antipsicotici nei pazienti con demenza comprendono la polmonite, lo stroke e la mortalità da tutte le cause. A seguito di un’analisi aggregata di RCT effettuata nel 2004, l’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha riportato un quasi duplice aumento del rischio di mortalità da tutte le cause ed un aumento di tre volte degli eventi cerebrovascolari in pazienti con demenza trattati con risperidone e olanzapina.

In seguito a questi risultati, una serie di *safety warning* circa l’utilizzo degli antipsicotici nei pazienti con demenza sono stati lanciati da molteplici agenzie regolatorie internazionali e nazionali, inizialmente relativi in modo specifico a risperidone ed olanzapina, in seguito nel 2009 estesi a tutti gli antipsicotici.

Un’analisi nel 2009 commissionata dal ministero della sanità britannico ha stimato che l’uso inappropriato di antipsicotici stava provocando ogni anno ulteriori 1600 casi di stroke e 1800 decessi nei pazienti anziani con demenza. Dopo la pubblicazione di questo Rapporto, un’iniziativa proattiva è stata intrapresa in Inghilterra, con l’obiettivo di ridurre di due terzi l’utilizzo di antipsicotici nella demenza entro il 2011.

In Italia, nel 2005, l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha lanciato un’iniziativa di farmacovigilanza attiva rivolta ai centri specializzati in demenza, ma non sulla valutazione delle

prescrizioni globali di antipsicotici. L'AIFA consigliava ai medici di rivalutare i loro pazienti trattati con antipsicotici ogni 2 mesi, ricordando che la durata di utilizzo degli antipsicotici in pazienti con demenza non doveva superare i 90 giorni.

In un articolo pubblicato nel 2016, è stato riportato uno studio retrospettivo (1) in cui sono stati utilizzati due database contenenti i dati relativi alla popolazione trattata dai medici di medicina generale a livello nazionale: "The Health Improvement Network" (THIN, in Gran Bretagna) e "Health Search Database Cegedim Strategic Data Longitudinal Patient Database" (HSD-CSD-LPD, in Italia).

Il database THIN contiene attualmente dati clinici anonimi relativi ad 11 milioni di persone, con 3,7 milioni di pazienti attivi (che coprono circa un campione rappresentativo del 6,2% della popolazione del Regno Unito) registrati con 562 medici di medicina generale. Nel HSD-CSD-LPD sono registrati circa 900 medici di medicina generale provenienti da tutta Italia, che coprono una popolazione di 1.166.076 individui (circa un campione rappresentativo del 2% della popolazione italiana). Entrambi questi database sono stati ampiamente utilizzati per ricerche farmaco-epidemiologiche.

- Sono stati considerati eleggibili i pazienti non deceduti e con almeno 1 anno di storia nel database, nel periodo compreso dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2012 nel HSD-CSD-LPD e fino al 31 maggio 2012 nel THIN, con età ≥ 65 anni e con diagnosi di demenza.
- Sono state identificate 58.497 e 10.857 persone con diagnosi di demenza e di età ≥ 65 anni nei database THIN e HSD-CSD-LPD, rispettivamente. La distribuzione del sesso e dell'età media nei due database è risultata simile. In entrambi i paesi la prevalenza trimestrale grezza dell'utilizzo di antipsicotici nei pazienti di età inferiore a 65 anni per tutto il periodo dello studio è stata circa dello 0,6% mentre è risultata aumentata a circa il 2% nella popolazione di età ≥ 65 anni.
- La prevalenza trimestrale grezza dell'utilizzo di antipsicotici nei pazienti anziani con demenza è passata dal 7% nel 2000 al 10% nel 2004. Gli avvertimenti emessi nel 2004 nel Regno Unito ed in Italia si sono associati ad una riduzione marcata a breve termine dell'utilizzo degli antipsicotici atipici. Al contrario, la prescrizione di antipsicotici convenzionali è aumentata in entrambi i paesi: nel Regno Unito dal 3,5% a quasi il 4,5% in meno di 1 anno dopo l'avvertimento mentre in Italia dal 6% nell'anno dell'avvertimento al 10% nel 2009. Nel 2009 l'utilizzo di antipsicotici tra i pazienti anziani con demenza di età ≥ 65 anni era superiore di circa il 5% in Italia rispetto al Regno Unito. Gli avvisi di sicurezza del 2009, le raccomandazioni dell'EMA e il Rapporto del ministero della sanità britannico hanno avuto effetti diversi da quelli dell'avviso effettuato nel 2004 nel Regno Unito. La variazione nel corso dell'anno successivo è stata più piccola, ma l'uso di antipsicotici atipici nel Regno Unito è sceso dall'11% al 9% nell'arco di 4 anni. In contrasto con il fenomeno osservato dopo l'avvertimento del 2004, l'uso di antipsicotici non è aumentato dopo l'avvertimento del 2009 ed anche l'utilizzo di antipsicotici convenzionali è diminuito dal 5% al 3% nello stesso periodo. Al contrario in Italia l'utilizzo degli antipsicotici atipici è aumentato costantemente dal 11% del 2009 al 18% nel 2012, mentre l'utilizzo di antipsicotici convenzionali è aumentato dal 9% del 2009 al 14% nel 2012.

Considerando gli antipsicotici specifici:

- Nel Regno Unito ed in Italia, la prevalenza di utilizzo di olanzapina, dopo gli avvertimenti del 2004 è diminuita da circa il 2% all'1%.
- La prevalenza del consumo di risperidone prima dell'avviso del 2004 era più elevata nel Regno Unito (5%) che in Italia (2%), ma è diminuita poi a circa l'1% dopo il 2004. Sia nel Regno Unito che in Italia l'uso di risperidone non è cambiato dopo le avvertenze del 2009.

La prevalenza del consumo di quetiapina nel Regno Unito è aumentata dall'1% al 7% dopo gli avvertimenti del 2004 ed è gradualmente diminuita dal 2009. Al contrario in Italia l'uso di quetiapina è aumentato costantemente dal 2000 fino a raggiungere il 14% nel 2012. La prevalenza del consumo di aloperidolo nel Regno Unito è rimasta stabile a circa l'1% dal 2000 al 2004, in rapido aumento successivamente dall'1% a quasi il 2% e tornando di nuovo all'1% dopo il 2009. Al contrario in Italia l'uso di aloperidolo è aumentato costantemente dal 2000 (1,5%) al 2012 (6%).

Il pattern comparativo delle modifiche nelle prescrizioni di antipsicotici in pazienti con demenza in entrambi i paesi fornisce un'intuizione chiave.

Il primo avvertimento europeo/inglese che riguardava il rischio di stroke e la mortalità associate con risperidone ed olanzapina ha portato ad una significativa riduzione a breve termine dell'utilizzo di antipsicotici atipici nell'arco di 12 mesi, ma ad un aumento dell'utilizzo di antipsicotici tradizionali. Anche se le avvertenze di sicurezza del 2009 hanno avuto un limitato impatto immediato sulle prescrizioni di antipsicotici, si è verificata una sostenuta riduzione nel Regno Unito (dal 14 all'11%), mentre un aumento sostanziale in Italia (fino al 32% nel 2012).

La prolungata riduzione dell'uso di antipsicotici nel Regno Unito dopo l'avviso del 2009 suggerisce che a livello nazionale gli avvisi di sicurezza, insieme ad iniziative politiche indipendenti e strategie proattive da parte di enti nazionali, possono esercitare una maggiore influenza sulla riduzione dell'uso di antipsicotici nella demenza rispetto alle avvertenze di sicurezza lanciate dalle sole agenzie di regolatorie.”

Bibliografia

1. [Sultana J](#), et al. The effect of safety warnings on antipsychotic drug prescribing in elderly persons with dementia in the United Kingdom and Italy: a population-based study. *CNS Drugs* 2016 Jul 16.
2. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003476.