

Uso di farmaci antipsicotici e rischio di embolia polmonare: uno studio caso-controllo innestato

Valentino Conti, Mauro Venegoni, Alfredo Cocci, Ida Fortino,
Antonio Lora[†], Corrado Barbui[¥]

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Lombardia; [†]Ospedale di Lecco; [¥]Università di Verona

Epidemiologia dell'Embolia Polmonare (EP)

- Ostruzione acuta di vasi arteriosi polmonari, determinata dalla presenza di emboli
- Nel **90%** dei casi è dovuta a una trombosi venosa degli arti inferiori
- Importante causa di morbilità e mortalità
- Incidenza di circa **100** nuovi casi per **100.000** persone ogni anno in Italia
- Tasso di mortalità precoce del **10%**

Farmaci Antipsicotici (AP) ed Embolia Polmonare (EP)

- 1997: primo studio che suggerisce l'associazione tra clozapina ed EP¹
- Cinque studi pubblicati negli anni successivi hanno indagato specificamente l'associazione tra AP e EP
- Risultati eterogenei e suggestivi di un effetto di rischio di farmaci AP sull'insorgenza di EP²

¹Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8(6):671-677

²Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf.* 2014;37(2):79-90

Obiettivo

Valutare l'associazione tra utilizzo di farmaci AP e rischio di ricovero (fatale e non fatale) per EP utilizzando i database amministrativi della Regione Lombardia.

Materiali e metodi

- Record linkage dei DB di: i) prescrizioni rimborsate in SSN; ii) rendicontate in File F; iii) Schede di Dimissione Ospedaliera
- Reclutamento dei nuovi trattati (i.e. un anno di wash-out) con AP negli anni 2012 e 2013
- Follow-up fino al primo ricovero per EP (evento) o fino ad emigrazione, morte o 31/12/2013
- Appaiamento di 20 controlli con stessi età e sesso dei casi di EP
- Caso-controllo innestato in una coorte di trattati

Analisi statistica

- regressione logistica condizionata: stime degli odds ratio e intervalli di confidenza al 95% di EP per tipo di esposizione agli AP (*corrente, recente, passata*)
corretta per potenziali i fattori confondenti
- analisi per tipo di antipsicotico e per singole molecole
- analisi di sottogruppi per età e sesso

Risultati

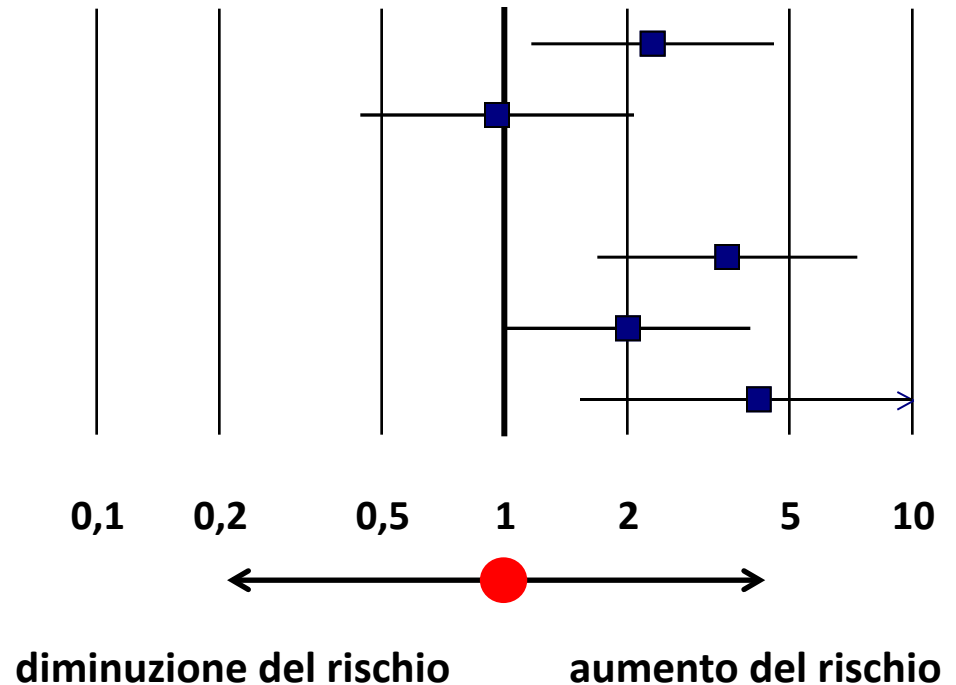
- **84.253** nuovi trattati con antipsicotici in Lombardia tra il 2012 ed il 2013 (follow-up medio di circa 1 anno)
- **269** eventi di embolia polmonare
- Tasso d'incidenza di **305** per **100.000 anni-persona**
- **67%** di donne e **83%** di anziani
- I casi hanno mediamente più ospedalizzazioni pregresse dei controlli

Risultati: OR di Embolia Polmonare per tipo di utilizzo

Esposizione

odds ratio* (IC 95%)

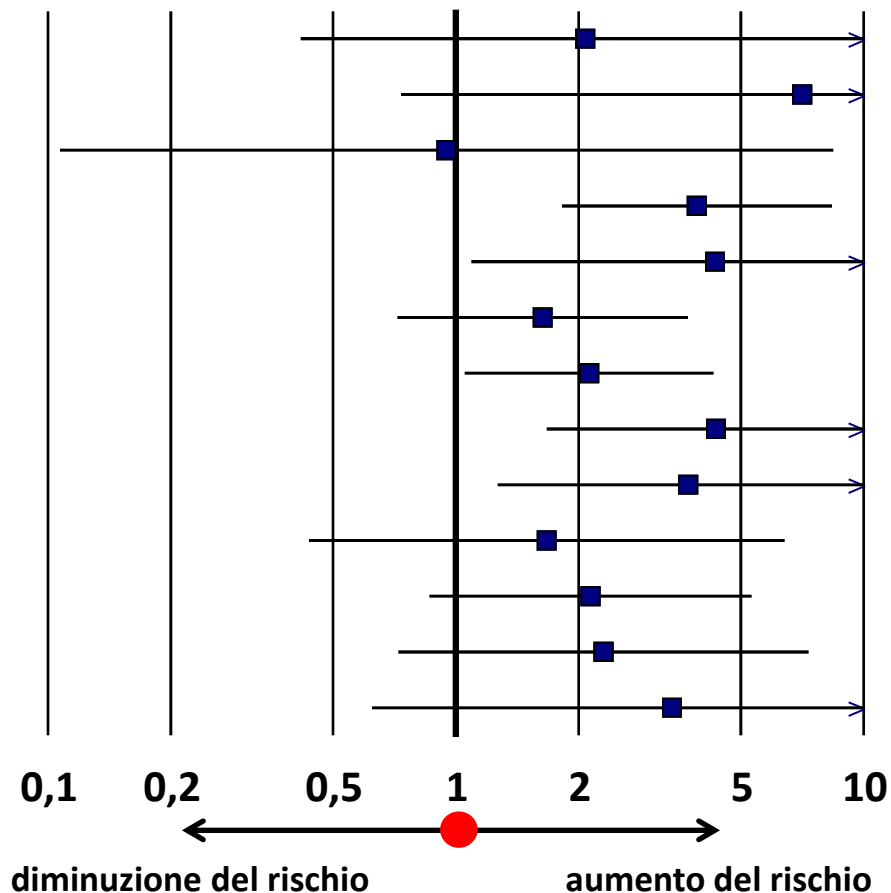
utilizzo corrente	2,31 (1,16 - 4,59)
utilizzo recente	0,96 (0,44 - 2,07)
utilizzo passato (rif)	1 (rif.)
antipsicotici tipici	3,52 (1,69 - 7,35)
antipsicotici atipici	2,01 (1,01 - 4,03)
tipici e atipici	4,21 (1,53 - 11,59)



*corretto per ricoveri psichiatrici, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, ictus, malattie croniche del fegato, morbo di Parkinson, insufficienza renale cronica, uso di litio, statine, FANS, antiaggreganti, antidiabetici e antipertensivi nell'anno precedente la data indice

Risultati: OR di Embolia Polmonare per sostanza

Principio attivo	odds ratio* (IC 95%)
clorpromazina	2,08 (0,42 - 10,35)
levomepromazina	7,07 (0,73 - 68,26)
periciazina	0,95 (0,11 - 8,43)
aloperidolo	3,9 (1,82 - 8,37)
clozapina	4,33 (1,09 - 17,18)
olanzapina	1,63 (0,72 - 3,72)
quetiapina	2,12 (1,05 - 4,3)
clotiapina	4,35 (1,67 - 11,32)
amisulpride	3,71 (1,26 - 10,91)
levosulpiride	1,67 (0,44 - 6,41)
risperidone	2,14 (0,86 - 5,33)
aripirazolo	2,3 (0,72 - 7,35)
polifarmacia	3,39 (0,62 - 18,53)

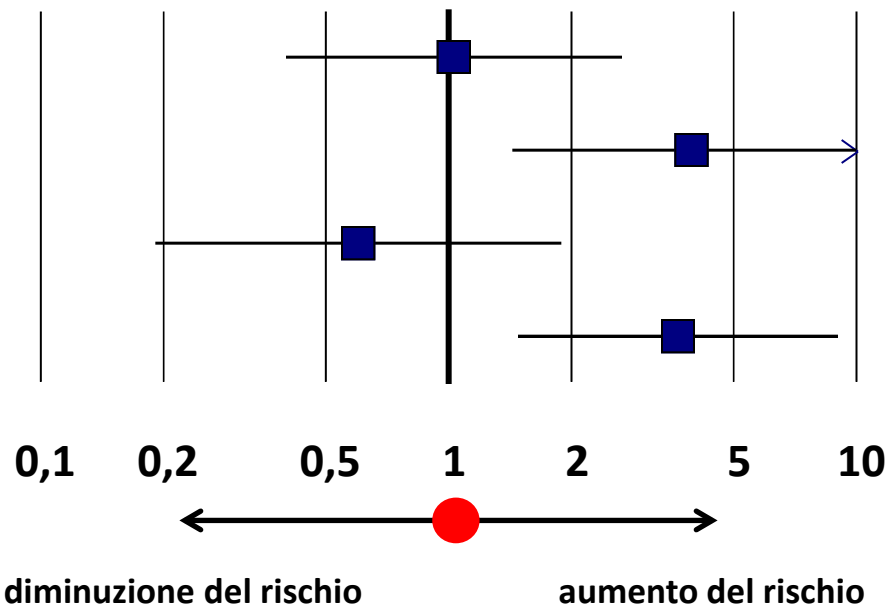


*corretto per ricoveri psichiatrici, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, ictus, malattie croniche del fegato, morbo di Parkinson, insufficienza renale cronica, uso di litio, statine, FANS, antiaggreganti, antidiabetici e antipertensivi nell'anno precedente la data indice

Risultati: OR di Embolia Polmonare per caratteristiche demografiche

caratteristiche **odds ratio* (IC 95%)**

uomini	1,03 (0,4 - 2,68)
donne	3,94 (1,43 - 10,88)
adulti	0,6 (0,19 - 1,89)
anziani	3,65 (1,48 - 9,04)

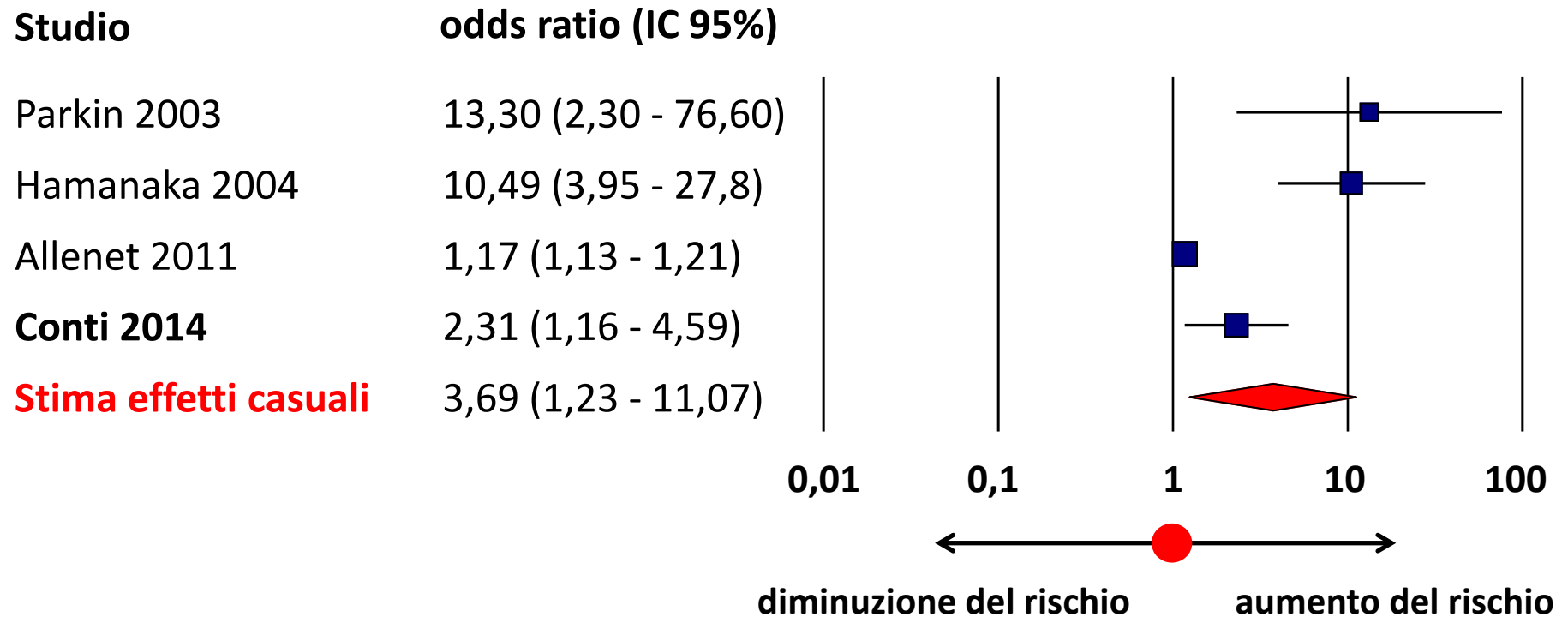


*corretto per ricoveri psichiatrici, malattia coronarica, insufficienza cardiaca, ictus, malattie croniche del fegato, morbo di Parkinson, insufficienza renale cronica, uso di litio, statine, FANS, antiaggreganti, antidiabetici e antipertensivi nell'anno precedente la data indice

Quale la ricaduta sulla popolazione trattata?

	number needed to harm (IC 95%)	extra cases per 10 000 treated (IC 95%)
Popolazione generale	624 (404 to 1,365)	16 (7 to 25)
Anziani	244 (178 to 388)	41 (26 to 56)
Donne	326 (237 to 520)	31 (19 to 42)
Donne anziane	160 (121 to 236)	62 (42 to 83)

E rispetto agli studi pregressi?



Commento

- L'utilizzo di AP raddoppia il rischio di EP nella popolazione generale: nelle donne e negli anziani il rischio è quasi quadruplicato
- Improbabile confondimento da indicazione: tutti i pazienti sono trattati con AP (*utilizzo passato = proxy di non utilizzo*)
- Aggiustamento per confondenti ed esclusione di pazienti con caratteristiche associate all'outcome
- Mancanza di informazioni su *smoking status*, *BMI* e *diagnosi psichiatriche*.
- Potenza statistica insufficiente ad evidenziare effetti significativi negli antipsicotici meno prescritti (possibile un aggiornamento coi dati del 2014)