Uso di antipsicotici e incidenza di Parkinsonismo

Angelo d'Errico[1], Elena Strippoli[1], Fabrizio d'Ovidio[2], Fulvio Ricceri[3]

[1]Servizio Sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3 – Regione Piemonte

[2]Dipartimento di Neuroscienze – Università di Torino

[3]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di Torino

XLII Convegno dell'Associazione Italiana di Epidemiologia – Lecce, 24-26 ottobre 2018

Background

- Il **parkinsonismo indotto da farmaci (PIF)** è la **causa più frequente di parkinsonismo dopo il Morbo di Parkinson (MP)** (Wenning et al. 2005), con prevalenze dall'8 al 33% a seconda del disegno e della popolazione studiata (Burkhard 2014)

- Il Morbo di Parkinson è una **malattia neurodegenerativa caratterizzata da bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo,** oltre che da altri sintomi, soprattutto precoci, che includono iposmia, costipazione, cambiamenti dell'umore, disturbi del sonno e instabilità posturale

- **Segnalato per la prima volta negli anni '50** in seguito all'uso di clorpromazina (neurolettico fenotiazinico), con **alte proporzioni (40%)** di soggetti trattati che mostravano sintomi parkinsoniani (Steck 1954, Hall et al. 1956), maggiori nei soggetti anziani (Thanvi et al. 2009) e tra le donne (Stephen & Williamson 1984)

- **Il 15-60% dei casi trattati con neurolettici può sviluppare PIF** (Friedman et al. 2005), con **rischio più elevato per i neurolettici tipici** (es. fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, etc.) **rispetto a quelli di seconda generazione o atipici** (benzammidi sostituite, dibenzodiazepine, derivati del benzisoxazolo, etc.) (Tarsy et al. 2002)

- **Il PIF insorge generalmente entro 3 mesi dall'inizio dell'assunzione del farmaco** (Mena et al. 1995) e **si risolve entro 6 mesi dopo che il farmaco responsabile è stato sospeso** (Bower et al. 1999), ma in circa il 25% dei casi i sintomi persistono più a lungo (Erro et al. 2015)

Background II

- Nonostante una serie di sintomi possano **differenziare il PIF dal MP** (simmetria dei sintomi, assenza di tremore a riposo, coesistenza di discinesie oro-madibolari e una **minore, o nessuna, risposta alla levodopa**), **in molti casi le due patologie sono indistinguibili** (Lopez-Sendon et al. 2012)

- **Frequentemente il PIF non viene identificato o misclassificato come MP** (Shin & Chung 2012), non solo da medici generici e psichiatri, ma anche da neurologi (Esper & Factor 2008)

- Solo **pochi studi** hanno valutato l'associazione **con follow-up di anni**

- **In circa il 10-15% dei casi di parkinsonismo sono presenti sintomi psicotici** (allucinazioni, disturbi paranoidI) (Riedel et al. 2010, Lee et al. 2012) e in circa il **15-20%** sono presenti **sintomi depressivI maggiori (Reijnders et al. 2008)**, possibilmente precoci e trattati con antipsicotici, quindi **è necessario escludere problemi di causalità inversa** nello studio della relazione tra assunzione di antipsicotici e parkinsonismo

Obiettivi

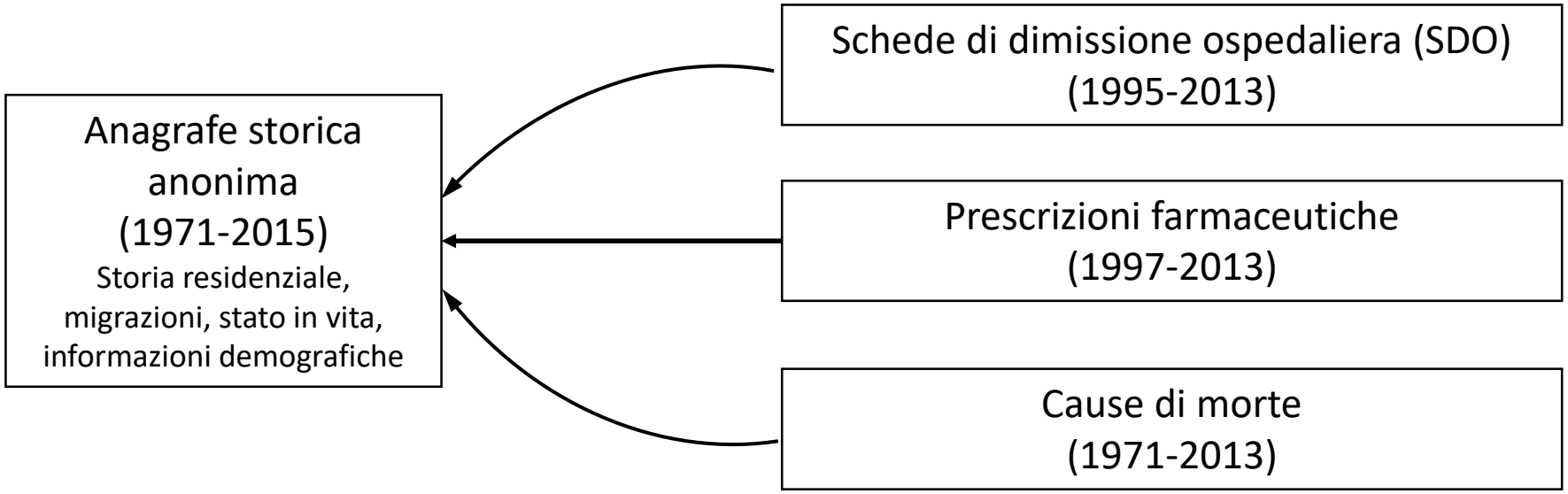
- Valutare l'associazione tra pregressa esposizione ad antipsicotici e rischio di sviluppare parkinsonismo:
  - dopo un anno di utilizzo di antipsicotici (escludendo i soggetti esposti che avevano sviluppato parkinsonismo nel primo anno di utilizzo)
  - dopo 2 anni dalla loro cessazione
  - esaminando separatamente l'esposizione a farmaci neurolettici tipici e atipici

Materiali e metodi

Studio longitudinale Torinese (SLT)

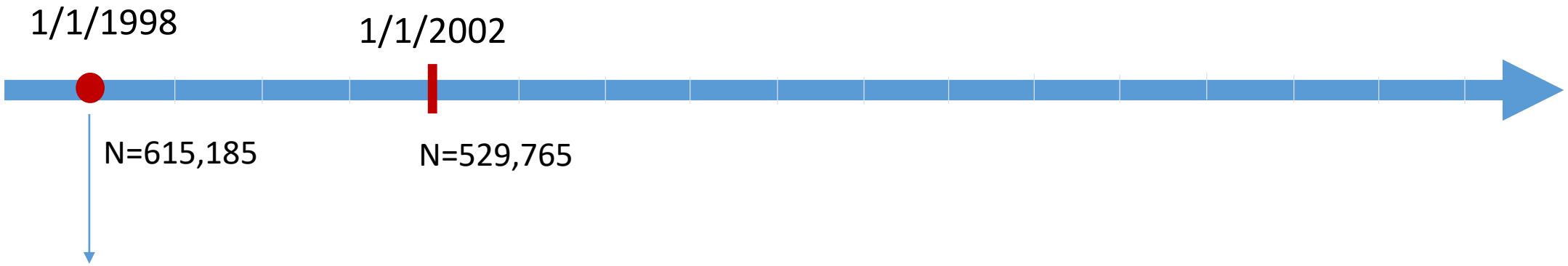
Consiste in un sistema di archivi che **interconnette nel tempo** informazioni **anagrafiche, censuarie** e **sociosanitarie**, attraverso procedure di record-linkage relative alla **popolazione torinese**

Gli archivi utilizzati in questo studio sono:



(Fonte: Costa G., Stroscia M., Zengarini N., Demaria M., *40 anni di salute a Torino. Spunti per leggere i bisogni e i risultati delle politiche*, Inferenze; Milano 2017)

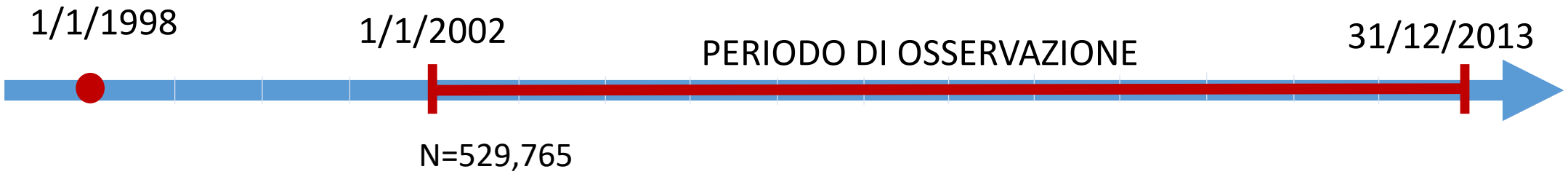
Materiali e metodi: selezione della popolazione



Selezione della popolazione:

- Residenti a Torino (Età ≥ 30 anni) al 1/1/1998 e ancora residenti al 1/1/2002
- Esclusione dei casi prevalenti di sindromi parkinsoniane (tra 1997 e 2001)
  - Ricoveri: diagnosi principale o secondaria di sindromi parkinsoniane [ICD-9 CM: 332.0 (Morbo di Parkinson); 331.82 (Demenza con corpi di Lewis); 333.0 (Altre malattie degenerative dei nuclei della base); 332.1 (Parkinsonismo secondario); 333.1 (Tremore essenziale)]
  - Farmaci antiparkinsoniani: ≥ 3 prescrizioni [ATC: N04]

Materiali e metodi: follow-up



Censura per: emigrazione, decesso, fine dello studio

Outcome: **Parkinsonismo idiopatico**

Ricovero con diagnosi principale [ICD-9 CM: 332.0 (Morbo di Parkinson); 331.82 (Demenza con corpi di Lewis); 333.0 (Altre malattie degenerative dei nuclei della base)]

Oppure farmaci antiparkinsoniani: $\geq$ 1 anno di terapia con Dopa [ATC: N04]

Oppure decesso con causa principale [ICD-9: 332.0]

Esposizone: **Antipsicotici**

Almeno 2 prescrizioni di farmaci antipsicotici [ATC 7: N05A]

Materiali e metodi: follow-up

Sono stati eliminati i soggetti che entro 1 anno dall'inizio dell'esposizione:

- Sviluppano l'outcome (N=111)
- Fanno uso di farmaci antiparkinsoniani [ATC: N04] (N=328)
- Escono dallo studio (N=2,546)

Il follow up per i soggetti esposti inizia dopo 1 anno dall'inizio dell'esposizione (o al 1/1/2002 se già esposti prima del 2001)

	Soggetti analizzati	Outcome	Decesso	Emigrazione
Totale (% sogg. analizzati)	526,780 (100%)	5,444 (1%)	95,310 (18%)	71,224 (14%)
Esposti (% col)	31,184 (6%)	875 (16%)	11,084 (12%)	3,167 (4%)
Non esposti (% col)	495,596 (94%)	4,569 (84%)	84,226 (88%)	68,057 (96%)

Materiali e metodi: analisi statistiche

Modello a rischi proporzionali di Cox

Esposizone: Antipsicotici

Almeno 2 prescrizioni di farmaci antipsicotici [ATC 7: N05A]

Outcome: Parkinsonismo

- Ricovero con diagnosi principale [ICD-9 CM: 332.0; 331.82; 333.0]
- Oppure farmaci antiparkinsoniani: ≥ 1 anno di terapia con Dopa [ATC 7: N04BA]
- Oppure decesso con causa principale [ICD-9: 332.0]

Confondenti:

Età (classi 30-44, 45-59, 60-74, ≥75)

Sesso (assenza di interazione con antipsicotici: HR uomini= 0.90 IC 95%= 0.77-1.05)

Analisi stratificate:

1. Prima e dopo 2 anni dalla cessazione di antipsicotici
2. Per tipo di antipsicotici:
   - Tipici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, derivati della piperidina e dell'indolo)
   - Atipici (benzammidi sostituite, dibenzodiazepine, chinoloni, sulfonamidi, derivati del benzisoxazolo, altri)

Risultati: statistiche descrittive

N (% del totale)	Sesso		Età all'inizio del follow up				Totale
	Maschi	Femmine	30-44	45-59	60-74	≥ 75	
Esposti							
Anni persona	71,679 (30%)	165,858 (70%)	26,276 (11%)	63,302 (27%)	97,351 (41%)	50,606 (21%)	237,537 (100%)
Outcome	287 (33%)	588 (67%)	4 (~0%)	57 (7%)	465 (53%)	349 (40%)	875 (100%)
IR (x 100,000 ap)	400.40	354.52	15.22	90.04	477.65	689.64	**368.36**
Tipici*							
Anni persona	6,354 (35%)	11,627 (65%)	2,428 (14%)	4,916 (27%)	6,156 (34%)	4,481 (25%)	17,981 (100%)
Outcome	23 (40%)	34 (60%)	2 (3%)	6 (11%)	24 (42%)	25 (44%)	57 (100%)
IR (x 100,000 ap)	361.99	292.42	82.39	122.05	389.86	557.89	**317.01**
Atipici*							
Anni persona	37,726 (26%)	105,748 (74%)	10,990 (8%)	36,526 (25%)	65,918 (46%)	30,041 (21%)	143,475 (100%)
Outcome	145 (28%)	366 (72%)	1 (~0%)	23 (5%)	272 (53%)	215 (42%)	511 (100%)
IR (x 100,000 ap)	384.35	346.10	9.10	62.97	412.63	715.69	**356.16**
Tipici e Atipici*							
Anni persona	8,570 (31%)	19,182 (69%)	2,458 (9%)	5,277 (19%)	10,977 (40%)	9,040 (33%)	27,752 (100%)
Outcome	30 (31%)	66 (69%)	0 (0%)	4 (4%)	46 (48%)	46 (48%)	96 (100%)
IR (x 100,000 ap)	350.07	344.07	-	75.80	419.07	508.84	**345.92**
Non esposti							
Anni persona	2,235,943 (45%)	2,693,400 (55%)	1,094,306 (22%)	1,761,735 (36%)	1,598,435 (32%)	474,868 (10%)	4,929,344 (100%)
Outcome	2,424 (53%)	2,145 (47%)	42 (1%)	420 (9%)	2,590 (57%)	1,517 (33%)	4,569 (100%)
IR (x 100,000 ap)	108.41	79.64	3.84	23.84	162.03	319.46	**92.69**

*Esclusi dall'analisi i soggetti che utilizzano antipsicotici N05AN (sali di litio) e N05AX (miscellanea di diverse classi) N=6,575

Risultati: modelli di regressione di Cox

(controllati per sesso e classe di età)

Variabile	Tutto il follow-up			Durante la terapia o entro 2 anni dalla cessazione			Dopo 2 anni dalla cessazione		
	Casi	HR	(IC 95%)	Casi	HR	(IC 95%)	Casi	HR	(IC 95%)
Non esposti	4569	1			1			1	
Esposti (tutte le classi)	875	2.67	(2.48-2.88)	512	7.67	(6.97-8.43)	363	1.71	(1.54-1.90)
Classi antipsicotici * :									
Tipici	57	2.06	(1.58-2.68)	40	3.60	(2.63-4.93)	17	1.57	(0.97-2.53)
Atipici	511	2.52	(2.30-2.76)	216	20.93	(18.12-24.18)	295	1.58	(1.40-1.77)
Tipici & atipici	96	2.04	(1.66-2.49)	78	3.02	(2.42-3.79)	18	1.36	(0.86-2.16)

*Esclusi dall'analisi i soggetti che utilizzano antipsicotici N05AN (sali di litio) e N05AX (miscellanea di diverse classi) N=6,575

Verifica proporzionalità hazard

Lieve violazione dell'assunto di proporzionalità degli Hazard per l'esposizione ad antipsicotici (p-value test PH: antipsicotici= 0.012 e globale= 0.04)

MODELLO DI POISSON (aggiustato per sesso ed età all'inizio del follow up in classi)

Esposizione	Tutto il follow-up
	HR (IC 95%)
Non esposti	1
Esposti (tutte le classi)	2.83 (2.63-3.05)

Risultati: modelli di Poisson per ricoveri ospedalieri e dopa separatamente

(controllati per sesso e classe di età)

Tipologia di esito	Tutto il follow-up		Durante la terapia o entro 2 anni dalla cessazione		Dopo 2 anni dalla cessazione	
	Casi	IRR (IC 95%)	Casi	IRR (IC 95%)	Casi	IRR (IC 95%)
Outcome ricoveri+1 anno dopa+decesso						
Non esposti	4569	1		1		1
Esposti (tutte le classi)	875	2.83 (2.63-3.05)	512	8.26 (7.51-9.09)	363	1.96 (1.76-2.19)
Outcome ricoveri						
Non esposti	766	1		1		1
Esposti (tutte le classi)	146	3.13 (2.61-3.75)	84	9.62 (7.59-12.18)	62	2.17 (1.67-2.81)
Outcome almeno 1 anno dopa						
Non esposti	4336	1		1		1
Esposti (tutte le classi)	814	2.75 (2.55-2.97)	471	7.96 (7.21-8.79)	343	1.94 (1.74-2.17)
Outcome decesso						
Non esposti	292	1		1		1
Esposti (tutte le classi)	66	3.05 (2.33-3.99)	30	6.42 (4.36-9.43)	36	2.91 (2.06-4.11)

Discussione

- Lo studio ha evidenziato un **alto rischio di sviluppare parkinsonismo dopo un anno di utilizzo di antipsicotici di MP** (oltre 2 volte), che rimaneva **significativamente elevato anche a distanza di 2 anni dalla loro cessazione** (eccesso del 70%), **con rischi molto elevati entro 2 anni dalla cessazione per gli antipsicotici atipici**
- È probabile che il **rischio di parkinsonismo associato a farmaci antipsicotici** sia stato **sottostimato**, dato che sono stati esclusi dall'analisi i casi occorsi nel primo anno dall'inizio della terapia (durante il quale si concentra la maggior parte dei casi)
- Diversi studi hanno trovato un rischio di PIF associato ad antipsicotici atipici simile a quello del placebo (Beasley et al. 1996, Miller et al. 1998, Rabey et al. 2007), ma questi studi avevano in generale un **follow-up breve, di settimane o qualche mese**, e avevano valutato il rischio associato a **specifici principi attivi** (clozapina, quietapina, olanzapina, risperidolo).
- **Una revisione non ha trovato differenze** tra prevalenza di PIF e tipologia di antipsicotici (Young et al. 2014), e un'altra ha evidenziato **differenze significative tra gli antipsicotici atipici** nel produrre sintomi extrapiramidali (Rummel-Kluge et al. 2012)
- Il maggior rischio di PIF osservato per gli **antipsicotici atipici** entro 2 anni dalla cessazione potrebbe essere dovuto ad un **periodo di induzione più lungo**, rispetto a quelli tipici (Munoz et al. 2017)
- **Frequentemente il PIF non viene identificato e viene misclassificato come MP:**
  - In un reparto di medicina generale il 75% dei casi di PIF non era stato identificato (Stephen & Williamson 1984)
  - In un reparto di psichiatria il 40% dei casi di PIF non era stato identificato (Hansen et al. 1992)
  - In uno studio, 19 casi di PIF erano stati rivisti da un neurologo e nessuno di essi era stato identificato, mentre solo il 26% aveva smesso di prendere il farmaco responsabile (Esper & Factor 2008)
  - Solo 1 caso su 23 con PIF era stato identificato da un neurologo specialista in disturbi del movimento (Friedman et al. 2004)
- In conclusione, **si ritiene importante sensibilizzare i clinici sull'elevato rischio di PIF associato all'utilizzo di farmaci antipsicotici** e sulla **necessità di monitorare attentamente i pazienti nel tempo**, così da cessare o cambiare prontamente la terapia in caso di comparsa di parkinsonismo o di altre sindromi extrapiramidali associate (acatisia, distonia, discinesia tardiva)

Limiti

- **Assenza di controllo per potenziali confondenti** (pesticidi, metalli solventi organici, fumo di sigaretta, alcool, caffè, tè verde, attività fisica, farmaci calcio-antagonisti, antistaminici, anti-infiammatori non steroidei e statine)
- **Incertezza sulla durata effettiva della terapia con antipsicotici e antiparkinsoniani**, essendo l'informazione derivata dall'archivio regionale dei farmaci, contenenti solo farmaci prescritti nell'ambito del SSN
- **Incertezza sulla tipologia dei parkinsonismi identificati nella coorte con la definizione di esito utilizzata**, nonostante le diagnosi selezionate e una terapia di lunga durata con levodopa sono considerate abbastanza specifiche di MP o comunque di parkinsonismo idiopatico (Wei et al. 2016)

Sviluppi

- **Analisi su farmaci antipsicotici specifici**, compatibilmente con la potenza statistica disponibile, in particolare antipsicotici atipici e categorie escluse nell'analisi sulle classi (N05AN e N05AX)
- **Analisi dose-risposta basate su durata** dell'uso di antipsicotici **e** delle **dosi** utilizzate
- **Controllo per altri farmaci potenzialmente associati a PIF e per comorbosità**
- **Aumento del numero di anni esclusi dall'inizio della terapia con atipsicotici** per valutare se i risultati sono affetti da ***reverse causality***

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Contributo di lavoro precario: 50%

angelo.derrico@epi.piemonte.it

Background I

Il Morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo, oltre che da altri sintomi, soprattutto precoci, che includono iposmia, costipazione, cambiamenti dell'umore, disturbi del sonno e instabilità posturale

Età di comparsa: generalmente 65-70 anni, con meno del 5% dei casi con insorgenza prima dei 40 anni

Eziologia: non è conosciuta, ma tra i sospetti agenti causali vi sono diversi ***fattori di rischio*** ambientali e occupazionali, soprattutto pesticidi, metalli solventi organici, oltre a farmaci antipsicotici, calcio-antagonisti (funarizina), antistaminici (metoclopramide) e altri. Tra i ***fattori protettivi*** sono stati riportati il fumo di sigaretta, l'alcool, il caffè, il tè verde, l'attività fisica, e l'uso di anti-infiammatori non steroidei e di statine

Incidenza: 38 per 100.000 donne e 61 per 100.000 uomini >40 anni (Hirsch et al. 2016) (seconda malattia neurodegenerativa più frequente dopo il Morbo di Alzheimer), con rischio nel corso della vita del 2% negli uomini e all'1.3% nelle donne di età >40 anni (Elbaz et al. 2002)

Meccanismo patogenetico: morte precoce, dovuta alla deposizione di complessi di alfa-sinucleina, di neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra, una struttura del mesencefalo, con conseguente riduzione della produzione, rilascio e azione della dopamina sui neuroni post-sinaptici dei gangli della base.

Complessi di alfa-sinucleina sono presenti anche nella Multiple System Atrophy e nella Demenza con Corpi di Lewis, che attualmente sono considerate varianti cliniche del MP (Peelaerts et al. 2018; Mochizuki et al. 2018)

Accuratezza diagnostica: studi autoptici hanno mostrato che fino ad un quarto dei pazienti diagnosticati con MP usando criteri clinici ha in realtà una diagnosi diversa (Hughes et al., 1992; Rizzo et al. 2016), in particolare Morbo di Alzheimer, tremore essenziale e parkinsonismi di origine vasculopatica (Quinn 1995)