

# Rischio cardiometabolico degli antipsicotici di seconda generazione nei bambini e negli adolescenti durante la prima esposizione

Concetta Crisafulli. Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia. Università di Messina

Gli antipsicotici di seconda generazione (atipici), in commercio da più di dieci anni, hanno parzialmente sostituito gli antipsicotici di prima generazione (convenzionali), in quanto ritenuti più tollerabili.

Negli Stati Uniti, infatti, è stato registrato un aumento dell'uso di antipsicotici atipici nel trattamento di disturbi psicotici e comportamentali in età pediatrica <sup>(1)</sup>.

L'attenzione è focalizzata sugli effetti cardiometabolici che tali farmaci possono avere in un'età in cui l'inappropriato aumento di peso, l'ipertensione e l'alterazione dei livelli ematici di lipidi e glucosio possono essere predittivi di obesità, sindrome metabolica, patologie cardiovascolari e neoplasie nell'età adulta <sup>(2-4)</sup>.

Vista la carenza e i limiti dei dati in età pediatrica <sup>(5-8)</sup>, per valutare il profilo cardiometabolico dei 4 farmaci antipsicotici atipici più comunemente utilizzati (aripiprazolo, olanzapina, quetiapina e risperidone), è stato condotto uno studio prospettico sulle modifiche del peso e dei parametri metabolici prendendo in esame una popolazione allargata di soggetti pediatrici *naive* ai farmaci antipsicotici con un follow-up di 12 settimane <sup>(9)</sup>.

I dati derivano dallo studio non-randomizzato SATIETY (Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and Tolerability in Youth), uno studio di coorte condotto tra il mese di dicembre del 2001 e il mese di settembre del 2007.

Su un totale di 505 soggetti di età compresa tra 4 e 19 anni, sono stati arruolati 338 pazienti (66,9%), *naive* ai farmaci antipsicotici e affetti da disturbi dell'umore, schizofrenia ed alterazioni comportamentali.

Su 338 pazienti, 272 (81%) sono stati inclusi nell'analisi. Il gruppo di controllo era costituito da 15 soggetti che avevano rifiutato o interrotto il trattamento entro 4 settimane (esposizione media 12,4 giorni; IC 95% 10,8–14 giorni) ma che comunque erano stati seguiti fino ad 8-12 settimane.

Il tipo e la dose di antipsicotico utilizzati sono stati scelti sulla base delle necessità cliniche.

L'outcome primario era rappresentato dalle variazioni assolute e relative di peso, mentre l'outcome secondario includeva le variazioni degli altri parametri di composizione corporea (indice di massa corporea, massa grassa, circonferenza della vita etc.) e dei parametri metabolici.

Dopo una media di 10,8 settimane di trattamento, nei pazienti è stato osservato un aumento >7% del loro peso corporeo (Tabella 1), col conseguente passaggio alla fascia di sovrappeso e obesità, dato avvalorato dal significativo aumento della massa grassa, della circonferenza vita e dell'indice di massa corporea (BMI).

**Tabella 1. Aumento del peso corporeo**

	Media	IC 95%	<i>p</i>
<b>Olanzapina</b>	8,5 kg	7,4 – 9,7 kg	< 0,001
<b>Quetiapina</b>	6,0 kg	4,9 – 7,2 kg	< 0,001
<b>Risperidone</b>	5,3 kg	4,8 – 5,9 kg	< 0,001
<b>Aripiprazolo</b>	4,4 kg	3,7 – 5,2 kg	< 0,001

<b>Controllo</b>	0,2 kg	-1,0 – 1,4 kg	0,77
------------------	--------	---------------	------

L'uso di antipsicotici atipici in età pediatrica è stato inoltre associato ad un aumento dei parametri metabolici (principalmente colesterolo e trigliceridi), in particolare per olanzapina e quetiapina (Tabella 2).

<b>Tabella 2.</b>			
	<b>Media</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Colesterolo totale</b>			
<b>Olanzapina</b>	15,58 mg/dl	6,88 – 24,28 mg/dl	< 0,001
<b>Quetiapina</b>	9,05 mg/dl	0,41 – 17,69 mg/dl	0,046
<b>Controllo</b>	2,38 mg/dl	-7,69 – 12,45 mg/dl	0,82
<b>Trigliceridi</b>			
<b>Olanzapina</b>	24,34 mg/dl	9,80 – 38,88 mg/dl	0,002
<b>Quetiapina</b>	36,96 mg/dl	10,13 – 63,79 mg/dl	0,01
<b>Risperidone</b>	9,74 mg/dl	0,45 – 19,03 mg/dl	0,04
<b>Controllo</b>	-11,84 mg/dl	-41,55 – 17,87 mg/dl	0,45
<b>Trigliceridi/Colesterolo HDL</b>			
<b>Olanzapina</b>	0,59 mg/dl	0,24 – 0,94 mg/dl	0,002
<b>Quetiapina</b>	1,22 mg/dl	0,44 – 2,00 mg/dl	0,004
<b>Controllo</b>	-0,31 mg/dl	-0,94 – 0,32 mg/dl	0,35

Nessuna alterazione significativa è stata osservata nei parametri metabolici dei pazienti trattati con aripiprazolo .

I pazienti trattati con olanzapina e quetiapina hanno mostrato, inoltre, un aumento nel tasso di incidenza di sindrome metabolica (definita come la compresenza di 3 o più delle seguenti condizioni: obesità con BMI  $\geq 95^{\circ}$  percentile, pressione sanguigna  $\geq 90^{\circ}$  percentile, trigliceridi >110 mg/dl, colesterolo-HDL <40 mg/dl e glicemia  $\geq 100$  mg/dl).

La dose degli antipsicotici utilizzata non era associata a cambiamenti nei parametri della composizione corporea in pazienti che ricevevano aripiprazolo , olanzapina o quetiapina. Nel caso di utilizzo del risperidone, la dose >1,5 mg/die era associata ad un significativo aumento di peso, circonferenza della vita, massa grassa e BMI.

I cambiamenti dei parametri metabolici nei soggetti trattati con aripiprazolo o quetiapina non erano influenzati dai diversi dosaggi. Viceversa, i pazienti trattati con le dosi più alte di quetiapina e risperidone (10 mg/die e 1,5 mg/die, rispettivamente) mostravano un incremento significativo nei livelli di colesterolo totale e di colesterolo non-HDL.

I limiti di questo studio sono la mancata randomizzazione, il disegno osservazionale, la flessibilità del dosaggio, la mancanza di co-terapie, la durata del trattamento relativamente breve e le ridotte dimensioni del gruppo di controllo. Inoltre, nello studio non è stato incluso il confronto con un antipsicotico di prima generazione.

Questi dati suggeriscono che le linee guida relative all'esposizione di pazienti vulnerabili, quali bambini e adolescenti, agli antipsicotici atipici dovrebbero tenere più frequentemente in considerazione il monitoraggio dei parametri cardiometabolici, soprattutto dopo i primi 3 mesi di trattamento.

## **Bibliografia**

1. Olfson M, et al. National Trends in the Outpatient Treatment of Children and Adolescents With Antipsychotic Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 679-685.
2. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
3. Sinaiko AR, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. *Circulation* 1999; 99: 1471-1476.
4. Baker JL, et al. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357: 2329-2337.
5. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 429-436.
6. Sikich L, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 133-145.
7. Sikich L, et al. Doubleblind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1420-1431.
8. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (suppl 4): 26-36.
9. Correll CU, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302: 1765-1773.

(fonte: [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org))