

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEI FARMACI ANTIPSIKOTICI IN ETÀ' PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- In età pediatrica un'esposizione cronica agli AP potrebbe portare a serie modifiche disfunzionali dei processi metabolici e neurologici, determinando diversi eventi avversi quali aumento dei valori medi di BMI, della frequenza cardiaca e dei livelli di prolattina;
- Questo studio fornisce informazioni sulla tollerabilità a lungo termine di due degli AP più comunemente usati in ambito pediatrico, risperidone e aripirazolo, che si sono dimostrati, in tale fascia di popolazione relativamente ben tollerate per il trattamento di una varietà di disturbi psichiatrici;
- È necessario, in ogni caso, un attento monitoraggio dell'uso di tali farmaci a lungo termine.

INTRODUZIONE

I farmaci antipsicotici (AP) sono tra quelli più utilizzati per trattare diversi disturbi psichiatrici anche in età pediatrica (1,2). Il loro profilo di sicurezza e tollerabilità, però, specialmente se utilizzati in un contesto di età evolutiva, mostra caratteristiche diverse da quello osservato nei pazienti adulti (3). I bambini e gli adolescenti sembrano presentare, infatti, una maggiore sensibilità a manifestare reazioni avverse (ADRs), come disturbi neurologici, iperprolattinemia, problematiche cardiovascolari ed aumento di peso, rispetto alla popolazione adulta (4-6). In particolare, nei pazienti pediatrici, il rischio più elevato di aumento di peso sembra essere associato alla somministrazione di olanzapina e clozapina, seguite da risperidone, quetiapina, aloperidolo, aripirazolo e ziprasidone. Clozapina e ziprasidone sono, invece, più comunemente associati all'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari, come anomalie dell'elettrocardiogramma (ECG) e ipertensione (7,8), mentre per quanto riguarda l'iperprolattinemia, solo il risperidone sembra indurla abbastanza frequentemente (9-11). L'utilizzo di tali farmaci in questa fascia di età è, dunque, oggetto di molti dibattiti, soprattutto perché l'evidenza clinica a sostegno della tollerabilità in questi pazienti deriva principalmente da studi relativi alla somministrazione a breve termine, che non riflettono, perciò, accuratamente la realtà della comune pratica

clinica, dove il trattamento è spesso a lungo termine (12-16). Un'esposizione cronica agli AP durante l'età evolutiva potrebbe, infatti, potenzialmente portare a serie modifiche disfunzionali dei processi metabolici e neurologici: un'iperprolattinemia prolungata potrebbe causare, per esempio, un ritardo nella maturazione puberale, disturbi mestruali, ginecomastia e disfunzione sessuale (17). È necessario, dunque, un attento monitoraggio dell'uso di tali farmaci, soprattutto di quello a lungo termine, in modo da definirne con più chiarezza i profili di sicurezza e tollerabilità. A tale scopo, uno studio osservazionale (18), pubblicato a marzo del 2020 su *Frontiers in Psychiatry*, ha preso in esame tutte le principali ADRs riscontrate, nell'arco di un anno, in pazienti pediatrici che avevano fatto uso di AP. In particolare, sono stati valutati i cambiamenti rilevati nei principali parametri clinici, cardiovascolari e di laboratorio che, secondo le linee guida pubblicate dal *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* (19), dovrebbero essere monitorati regolarmente e sistematicamente durante il trattamento con tali farmaci.

PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di età compresa tra i 4 e i 18 anni che, nel periodo da aprile 2017 ad aprile 2018, avevano iniziato un trattamento con almeno un AP (classe ATC N05A), all'interno dei centri partecipanti. Non sono state applicate restrizioni né in termini di sesso né per tipo di condizione psichiatrica né per uso di farmaci concomitanti. I dati relativi ai pazienti sono stati raccolti al momento dell'inizio della terapia e regolarmente, durante tutte le successive visite, quando i pazienti sono stati monitorati, eseguendo esami neuropsichiatrici, ECG, esami del sangue ecc. Sono state registrate, inoltre, anche informazioni riguardanti gli AP somministrati, la via di somministrazione, il dosaggio e la durata del trattamento ed è stata effettuata, in maniera dettagliata, la valutazione di eventuali ADRs verificatesi durante la terapia.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Dei 158 pazienti pediatrici presi in esame all'inizio dello studio, solo 116 hanno completato i 12 mesi di terapia con un AP. L'età media (\pm DS) era di 11.4 (\pm 3,5) anni ed erano principalmente di sesso maschile ($n = 82$, 71%). Considerando i gruppi di diagnosi, i disturbi comportamentali dirompenti ($n = 39$) erano i più rappresentati, seguiti dai disturbi dello spettro autistico ($n = 31$) e dai disturbi psicotici ($n = 11$). Le patologie più frequentemente osservate, da sole o come parte di un quadro clinico più complesso, erano i disturbi da deficit di attenzione e iperattività ($n = 36$), seguiti dai disturbi dello spettro autistico ($n = 35$), disturbi della condotta ($n = 20$) e disturbi da tic ($n = 19$). Le caratteristiche dei pazienti sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CHE HANNO COMPLETATO 12 MESI DI TRATTAMENTO		
	n°	%
Numero di pazienti	116	-
SESSO		
Maschi	82	71
Femmine	34	29
GRUPPI DI ETÀ		
13-18 anni	47	41
7-12 anni	56	48
0-6 anni	13	11
TIPO DI PAZIENTI		
Ambulatoriali	90	78
Ricoverati	20	17
Day hospital	6	5
DIAGNOSI PSICHIATRICA PRIMARIA		
Disturbi del comportamento (disturbi della condotta, da deficit di attenzione / iperattività)	39	34
Disturbi dello spettro autistico	31	27
Disturbi psicotici (schizofrenia infantile, altri disturbi psicotici)	11	9
Sindrome di Tourette e disturbi da tic	7	6
Disturbi alimentari (anoressia, bulimia)	6	5
Disturbi d'ansia (disturbo post-traumatico da stress, disturbo ossessivo-compulsivo, ansia generalizzata)	6	5
Disturbi cognitivi (disturbi del comportamento)	6	5
Disturbi dell'umore (depressione unipolare, disturbo bipolare, distimia)	5	4
Disturbi della personalità	3	3
Disturbi dello sviluppo	1	1
Disturbi specifici dell'apprendimento	1	1

Per la maggior parte dei pazienti ($n = 104$, 89.7%) è stato effettuato un trattamento con un singolo AP; una minoranza ($n = 12$, 10.3%), invece, è stata trattata con due AP (somministrati contemporaneamente per 6 pazienti, mentre per gli altri 6 aggiunti successivamente). Come riportato in Tabella 2, gli AP principalmente utilizzati sono stati risperidone ($n = 52$, dosi comprese tra 0.25 e 7.5 mg), aripiprazolo ($n = 44$, 2-20 mg), olanzapina ($n = 7$, 2-20 mg), aloperidolo ($n = 6$, 0.4-4.8 mg), levomepromazina ($n = 5$, 37.5-75 mg), clozapina e quetiapina (entrambi $n = 4$, 25-300 mg per clozapina e 25-250 mg per quetiapina), periciazina ($n = 3$, 0.5-4.5 mg), clotiapina ($n = 2$), e promazina ($n = 1$ con una dose di 90 mg).

TABELLA 2. FARMACI ANTIPSICOTICI PRINCIPALMENTE UTILIZZATI

Farmaco	N° pazienti	Dose (mg)
Risperidone	52	0.25 e 7.5
Aripiprazolo	44	2-20
Olanzapina	7	2-20
Aloperidolo	6	0.4-4.8
Levomepromazina	5	37.5-75
Clozapina	4	25-300
Quetiapina	4	25-250
Periciazina	3	0.5-4.5
Clotiapina	2	40-90
Promazina	1	90

Nell'arco di un anno, la valutazione dell'impatto della somministrazione degli AP sulle misurazioni antropometriche e sui parametri di laboratorio e cardiologici, è stata effettuata solo sulle sottopopolazioni di pazienti in trattamento con risperidone ($n = 52$) e aripiprazolo ($n = 44$), in quanto queste erano le sole con un numero di soggetti sufficiente per eseguire correttamente l'analisi. Nello specifico, i pazienti trattati con entrambi i farmaci erano per lo più di sesso maschile e l'età media (\pm DS) osservata era di 9.7 (\pm 3.3) anni, per quelli sottoposti a risperidone, e di 11.9 (\pm 2.8) anni, per quelli sottoposti a aripiprazolo. Prendendo in esame le variazioni dei parametri antropometrici e metabolici, l'indice di massa corporea medio (BMI) ($P < 0.001$ per entrambi i gruppi) e la frequenza cardiaca ($P = 0.026$ per il gruppo aripiprazolo e $P < 0.001$ per quello risperidone) risultavano notevolmente aumentati nel tempo. Il valore medio della concentrazione di prolattina, invece, è risultato aumentato significativamente nel tempo solo nel gruppo trattato con risperidone ($P = 0.04$), mentre per entrambi i gruppi non sono state osservate differenze significative nei valori di glucosio a digiuno, colesterolo e trigliceridi. Per quanto riguarda le ADRs riscontrate, 86 pazienti [61 maschi (70.9%) e 25 femmine (29,1%)] ne hanno manifestato almeno una; inoltre, di questi, 76 erano stati trattati con un singolo AP, mentre 10 ne avevano assunti due differenti. I farmaci principalmente responsabili di comparsa di ADRs sono stati: levomepromazina ($n = 5$, 63%), aripiprazolo ($n = 36$, 58%), risperidone ($n = 39$, 57%), olanzapina ($n = 6$, 50%), promazina ($n = 1$, 50%), quetiapina ($n = 2$, 40%) e aloperidolo ($n = 2$, 29%). Come riportato in Tabella 3, le ADRs maggiormente rilevate sono state: aumento di peso ($n = 34$), aumentati livelli di prolattina sierica ($n = 21$), iperfagia ($n = 20$) e ipercolesterolemia ($n = 14$). Tra queste ADRs, solo 24 erano classificabili come gravi, anche se nessuna ha messo in pericolo la vita del paziente. Quelle più comuni riguardavano la comparsa di eventi psichiatrici (34.6%), come irritabilità, sonnolenza, insonnia, tic e allucinazioni visive, meno frequenti le ADRs che hanno colpito il sistema cardiovascolare (prolungamento

dell'intervallo QTc, tachicardia, leucopenia e aumento della pressione arteriosa), endocrino (aumento della creatinfosfochinasi, iperprolattinemia, amenorrea), gastrointestinale (diarrea e dolore addominale), metabolico (ipercolesterolemia), ed il sistema nervoso (distonia).

Eventi Avversi	N° pazienti
Aumento di peso	34
Aumento della prolattina sierica	21
Iperfagia	20
Ipercolesterolemia	14
Inefficacia terapeutica	22
Enuresi	8
Tremore	8
Insonnia	8
Sonnolenza	7
Dolore addominale	4

CONCLUSIONI

Tale studio è uno dei pochi, nel contesto della psichiatria pediatrica, a presentare dati di monitoraggio a lungo termine relativi all'uso di AP, andando soprattutto a soffermarsi sulle principali ADRs riscontrate e sulle variazioni dei principali parametri clinici, cardiovascolari e di laboratorio, osservati a seguito del trattamento con tali classi di farmaci. Anche se è necessario tenere presente i limiti legati principalmente alla natura osservazionale ed alla dimensione del campione questo studio fornisce informazioni sulla tollerabilità a lungo termine di due degli AP più comunemente usati in ambito pediatrico, risperidone e aripiprazolo. Tuttavia, i risultati ottenuti, relativi all'incremento, nel tempo, dei valori medi di BMI, della frequenza cardiaca e dei livelli di prolattina, osservati soprattutto a seguito di somministrazione di risperidone, evidenziano la necessità di un monitoraggio sistematico, attento e continuo, della tollerabilità degli AP nella popolazione pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Hoffmann F, et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. (2017) 11:1–9. doi: 10.1186/s13034-017-0192-1
2. Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Tournier M, Verger P. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. (2015) 24:1181–91.
3. De Prado DML, Dias RG, Trombetta IC. Cardiovascular, ventilatory, and metabolic parameters during exercise: differences between children and adults. *Arq Bras Cardiol*. (2006) 87:e149–55.
4. Carnovale C, Brusadelli T, Zuccotti G, Beretta S, Sullo MG, Capuano A, et al. The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf*. (2014) 13:S1–8. doi: 10.1517/14740338.2014.928692
5. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. (2011) 26:144–58
6. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. (2013) 15:217–33. doi: 10.1007/s40272-013-0024-6
7. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First and second generation antipsychotics in children and young adults: systematic review update comparative effectiveness. *Agency Healthc Res Qual*. (2017) 184:11–188.
8. Pramyothin P, Khaodhiar L. Type 2 diabetes in children and adolescents on atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep*. (2015) 15:53.
9. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. (2013) 15:217–33. doi: 10.1007/s40272-013-0024-6
10. Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. (2011) 7:591–608. doi: 10.1517/17425255.2011.562198
11. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. (2013) 382:951– 62.
12. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. (2011) 26:144–58.
13. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol*. (2009) 19:629–35. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.008
14. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. (2009) 302:1765–73. doi: 10.1001/jama.2009.1549
15. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. (2011) 21:517–35.

16. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol.* (2004) 24:429–36. doi: 10.1097/01.jcp.0000130558.86125.5b
17. Kinsella C, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FWB, et al. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* (2012) 129:1–7. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182361efd
18. Cicala G, Barbieri MA, Santoro V, Tata C, Colucci PV, Vanadia F, Drago F, Russo C, Cutroneo PM, Gagliano A, Spina E and Germanò E (2020) Safety and Tolerability of Antipsychotic Drugs in Pediatric Patients: Data From a 1-Year Naturalistic Study. *Front. Psychiatry* 11:152. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00152
19. National Institute for Clinical Excellence. NICE Guidelines on Monitoring for Side Effects of Antipsychotic Medication (2015). Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs102/chapter/Quality-statement-6-Monitoringfor-side-effects-of-antipsychotic-medication> (accessed October 15, 2019).