Olanzapina, diabete e prescrizioni off label nella demenza

Data 04 settembre 2007
Categoria psichiatria_psicologia

La ditta produttrice dell'olanzapina ha transato migliaia di cause intentate per presunti danni conseguenti all'assunzione delfarmaco.

La Eli Lilly, la ditta farmaceutica produttrice dell'olanzapina, ha recentemente transato per una somma pari a 500 milioni di dollari circa 18.000 cause che erano state intentate contro l'azienda da pazienti che lamentavano di aver sviluppato diabete ed altre patologie collegate all'assunzione della olanzapina. L'accordo prevede che siano ritirate tutte le cause intentate dai pazienti ai medici prescrittori del farmaco che non saranno chiamati a pagare i risarcimenti richiesti dai querelanti. Comprendendo precedenti transazioni la ditta avrebbe pagato circa 1200 milioni di dollari per "risarcire" 28500 querelanti che ritengono di aver avuto danni per l'assunzione della olanzapina, molecola prescritta ad oltre 20 milioni di persone in tutto il mondo. Uno degli avvocati che patrocinano la causa di un querelante con menomazione psichica avrebbe fornito al NY Times documenti interni che dimostrerebbero una presunta minimizzazione nelle comunicazioni ai medici prescrittori dei risultati di uno studio in cui il trattamento con olanzapina sarebbe stato associato ad un aumento ponderale maggiore di quello effettivamente comunicato. Inoltre la documentazione interna dimostrebbe che sarebbe stato proposto da qualche dirigente dell'azienda di convincere i medici a prescrivere olanzapina non solo nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, condizioni per cui olanzapina è ufficialmente approvata, ma anche nei disturbi psicotici associati alla demenza. Sarebbe stata realizzata, a detta della parte quelerelante, una campagna ad hoc, denominata "Viva Zyprexa" e sarebbe stato presentato all'attenzione dei medici intervistati il caso di un' ipotetica Martha, cinquantenne, vedova con due figli, che avrebbe presentato disturbi più simili alla demenza che alla schizofrenia o alla mania. La compagnia nega di aver stimolato la prescrizione off-label e di aver profuso ogni sforzo per addestrare i propri informatori a fornire le corrette indicazioni d'uso del farmaco per le indicazioni approvate. A tal proposito giova ricordare che in USA non è possibile propagandare l'uso off label dei farmaci, che tuttavia il medico può usare, assumendosene la responsabilità. La transazione, che comunque non arresta eventuali altre azioni legali, anche penali da parte dei procuratori, ha avuto poche ripercussioni sul prezzo delle azioni della ditta produttrice. Questo poiché l'aggiunta nella scheda tecnica dal 2003 del warning relativo al rischio di diabete è ritenuta una misura efficace per contrastare richieste future di risarcimento in quanto l'azienda con la modifica nella scheda tecnica dimostrerà facilmente di aver avvertito adeguatamente i dottori dei rischi concernenti l'insorgenza di diabete connessi all'uso del farmaco. Inoltre la ditta produttrice ha promosso un'azione legale contro la pubblicazione sul web dei documenti interni e ne ha ottenuto la loro rimozione. In una comunicazione al BMJ la Eli Lilly ha infatti spiegato che i documenti pubblicati non rappresentavano in modo accurato e completo le sue attività: si tratta di poche centinaia di pagine su circa 11 milioni di altre pagine di documenti che dimostrano come la Lilly abbia sempre lavorato per migliorare la vita dei pazienti con schizofrenia e disordinebipolare.

Fonti:
1) The New York Times 5 gennaio, 2007 http://www.nytimes.com/2007/01/05/business/05drug.html?ref=health
2) The New York Times 18 Dicembre, 2006
http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9E05E2DA1331F93BA25751C1A9609C8B63
3) BMJ 2007 Jan 13;334:59 , doi:10.1136/bmj.39090.484074.DB

Commento di Luca Puccetti

Il rischio di un aumento di diabete associato al trattamento con olanzapina era già noto e, per esempio, era stato riportato nello studio CATIE che aveva arruolato quasi 1.500 pazienti schizofrenici e in cui era stata paragonata la perfenazina (un antipsicotico di prima generazione) ad olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone (antipsicotici di nuova generazione). L'end-point primario dello studio era la sospensione della terapia per inefficacia, effetti collaterali o altro; l'end-point secondario era l'efficacia dei vari trattamenti sui sintomi. La percentuale di soggetti cha abbandonò la terapia prima dei 18 mesi era molto elevata in tutti i gruppi (andava dal 64% dell'olanzapina fino all'82% della quetiapina). L'olanzapina era il farmaco che più provocava effetti collaterali a livello del metabolismo glico-lipidico ed aumento di peso.
Tuttavia la relazione tra antipsiotici e diabete è più complessa di quanto potrebbe sembrare dall'analisi di questi dati, soprattutto quando si valutano pazienti con demenza. La demenza ed il diabete di tipo II infatti sono prevalentemente disturbi dell'età avanzata. È stato più volte riferito che il diabete modifica le funzioni cognitive, ma la correlazione con la demenza non è certa. È stato perciò effettuato lo studio Rotterdam: 6.330 partecipanti, età tra i 55 e 99 anni. Il diabete veniva diagnosticato in 724 soggetti. Nei pazienti individuati come dementi il 22% (n = 265) aveva il diabete. L'analisi statistica corretta per età e sesso indicava un'associazione positiva (indipendente da istruzione, fumo, pressione arteriosa, obesità, ed altri fattori confondenti) tra diabete e demenza nei soggetti diabetici trattati con insulina. La relazione era più stretta con le forme vascolari di demenza, ma era presente anche con forme di Alzheimer. I risultati suggeriscono quindi che il diabete di tipo II possa essere associato a demenza, con Alzheimer più frequente in diabetici trattati con insulina .

Per quanto riguarda l'uso off label dell'olanzapina nei disturbi comportamentali della demenza come aggressività, allucinazioni e deliri (PBSD = Psychosis Behavioural Syndrome in Dementia), questo si inscrive nel difficile problema di trattare questi sintomi, che compaiono in circa il 50% dei soggetti affetti da deterioramento cognitivo. Tale sintomatologia mette a dura prova i familiari e spesso porta ad istituzionalizzare il paziente in case di riposo. Per rispondere alla richiesta di aiuto dei caregivers spesso si prescrivono gli antipsicotici, soprattutto quelli atipici, nonostante non si tratti di un' indicazione approvata. Rimane però la domanda se siano effettivamente efficaci e sicuri in questi pazienti particolarmente fragili. In una revisione Cochrane sono stati presi in esame 16 RCT in doppio cieco in cui gli antipsicotici atipici sono stati usati per queste indicazioni. Rispetto al placebo sia olanzapina che risperidone riducono l'aggressività ed il risperidone migliora anche i sintomi psicotici. Tuttavia risperidone e l'olanzapina risultavano associati ad un aumento degli eventi avversi cerebrovascolari (incluso l'ictus) ed effetti extrapiramidali. Altri effetti avversi erano la sonnolenza, le infezioni respiratorie, l'edema, infezioni urinarie e febbre. Vi era un aumento dei casi di drop-outs sia col risperidone (2 mg/die) sia con olanzapina (5-10 mg/die). Infine gli studi disponibili non permettevano di stabilire se questi farmaci influenzino in qualche modo le funzioni cognitive. Gli autori, nelle loro conclusioni, consigliano di non usarli routinariamente nei disturbi comportamentali della demenza e ricordano una meta-analisi di 15 RCT verso placebo (di cui 9 non pubblicati) che ha riscontrato un piccolo aumento della mortalità nei soggetti trattati con antipsicotici atipici (OR = 1,54; IC95% = 1,06 - 2,23; p = 0,01).
In un RCT successivo su 421 pazienti dementi con psicosi o disturbi del comportamento, randomizzati ad olanzapina, risperidone, quetiapina o placebo, l'efficacia dei vari trattamenti (misurata come tempo necessario per la sospensione del farmaco per qualsiasi ragione) risultò simile. In particolare mentre il placebo veniva smesso in media dopo 9 settimane per inefficacia, gli antipsicotici venivano smessi, in media dopo 5-8 settimane, per effetti avversi; un miglioramento venne osservato nel 32% dei pazienti trattati con olanzapina, nel 29% di quelli assegnati a risperidone, nel 26% di quelli che assumevano quetiapina e nel 21% di quelli col placebo (tali differenze non erano significative, p = 0,22). Comunque la questione non è nuova e nel 2005 la FDA, valutando i dati di una sua meta-analisi, aveva concluso che vi era una mortalità più elevata associata all'uso degli antipsicotici atipici nella demenza rispetto al placebo, tanto che aveva rischiesto alle ditte produttrici di aggiungere al foglietto illustrativo di questi farmaci un'avvertenza particolare che menzionasse questi rischi. Ma già nel 2004 l'allora CUF aveva emanato una nota informativa in tal senso. Successivamente l'AIFA, in un comunicato del 21 luglio 2005 , ritornava ancora sul problema degli antipsicotici atipici nei disturbi comportamentiali della demenza precisando che, nel caso il medico specialista dei Centri UVA individuati dalle singole Regioni ritenga imprescindibile il trattamento con questi farmaci in pazienti che non soffrono di schizofrenia, la prescrizione è possibile, ma solo sotto la propria e diretta responsabilità. In particolare il medico specialista deve compilare una scheda di inizio trattamento e, per i controlli successivi, una scheda di follow-up in modo che sia possibile una valutazione dei benefici e dei rischi in pazienti affetti da demenza.
Infatti gli antipsicotici atipici in questi malati possono essere associati ad effetti collaterali di tipo cardiovascolare ed infettivo e ad un aumento della mortalità , anche se è opportuno considerare che uno studio di popolazione suggerisce che non vi sono grandi differenze tra neurolettici convenzionali e atipici, almeno per quanto riguarda il rischio di stroke .
Un' ulteriore revisione evidenzia che le migliori prove di efficacia sarebbero a favore di risperidone e olanzapina, ma riconosce che l'effetto è al più modesto e controbilanciato da un aumento del rischio di ictus .
Un'altra revisione dell'argomento consiglia di usare aloperidolo o risperidone solo se strettamente necessario, a dosi basse e rivalutando periodicamente l'opportunità della terapia .
Ma la pratica è più complicata della letteratura ed è difficile convincere i familiari, molto provati, che non ci sono farmaci miracolosi e che la terapia potrebbe anche essere non scevra di effetti collaterali. L'esperienza sul campo è che si tratta di sintomi molto difficili da controllare, non di rado altalenanti, e che la risposta, quando c'è, si presenta del tutto imprevedibile e spesso bisogna, dopo poco tempo, sostituire il farmaco con un altro per perdita di efficacia.

Comeconcludere?
Se sono stati usati metodi scorretti per indurre prescrizioni off label essi devono essere censurati, tuttavia nessuno ha la bacchetta magica. Di fronte ai drammatici problemi che pone la demenza appare
riduttivo dal punto di vista della società nel suo complesso un comportamento che rivolga attenzione solo agli aspetti formali lasciando in ombra la sostanza. Giova ricordare che si è addirittura costituito un team di avvocati il cosiddetto "Zyprexa team" (il cui motto identificativo risuona come "Avvocati esperti ed aggressivi per combattere le vittime di Zyprexa") che opera a proprio "rischio di impresa". Chi ritenga di aver subito in USA un danno da olanzapina deve compilare un modulo on line che serve ad una prevalutazione del caso, che, se ritenuto "idoneo", viene patrocinato senza obbligo di sborsare soldi ("no fee unless we recover money for you"). E' una logica perversa che burocratizza la medicina e crea le premesse per un rapporto medico paziente improntato non ad una cura individualizzata, empatica ed intrisa di pietas, ma standardizzata, irrigidita da regole formali da rispettare.
E' una logica che non si pone il problema della mancanza di alternative, dei valori intangibili del controllo psichico di pazienti che determinano situazioni sociali e familiari devastanti**.
Questa mentalità non aiuta l'uomo e nemmeno la società, ma rende ricchi gli avvocati. Lo stesso disvalore sociale connota altresì i comportamenti di chi ritiene di poter ottenere prescrizioni con mezzi dubbi ed informazioni di parte.

** La stessa AIFA riconosce l'esistenza del problema e permette la prescrizione degli antipsicotici atipici nei disturbi comportamentali della demenza seppur con modalità particolari e nell'ambito di un programma specifico di monitoraggio delle prescrizioni, tanto che nel gennaio 2007 ha aggiornato le due determinazioni:
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3033

Referenze

1. Ballard C, et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD003476. Disponibile al seguente indirizzo: http://www.cochrane.org/reviews/en/ab003476.html.

Accesso del 6 /1/ 2007.
2. U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. April 11, 2005. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm. Accesso del 6/1/ 2006
3. http://217.148.96.203/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.62687.1138629207013.pdf?id=111.62694.1138629207255. Accesso del 6 /1/ 2007.
4. Schneider LS et al. for the CATIE - AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2006 Oct 12; 355: 1525-1538.
5) JAMA. 2005; 294:1934-1943
6. Focus. Bollettino di Farmacovigilanza n. 37, febbraio-maggio 2004. In: http://www.sfm.univr.it/ accesso del 6/1/2007
7. E. Wooltorton. Health and Drug Alerts. CMAJ 2002 Nov 26: 167:1269
8. E. Wolltorton. Health and Drug Alerts. CMAJ 2004 Apr 27, 170:1395
9. MedWatch. 2005 4. Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements: Reminyl (galantamine hydrobromide). Rockville, Md.: Food and Drug Administration, 2005. In: www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Reminyl
10. Singh S et al. Health and Drug Alerts. Increased mortality among elderly patients with dementia using atypical antipsichotics. CMAJ 2005 Aug 2; 173:252.
11.Gill SS et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ 2005 Feb 26; 330:445
12. Sink KM et al. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia.A Review of the Evidence. JAMA 2005 Feb 2; 293:596-608
13. Byrne GJ. Australian Prescriber 2005 Number 3; 28:67–70
14) N Engl J Med 2005; 353:1209-1223
15. http://zyprexa.poweradvocates.com/index.html accesso il 6/1/07
16. http://www.insidezyprexa.com/index.jsp accesso 06/01/06
17) Diabetologia vol. 39(11),P. 1392-97