FarmaNews n.1

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

GENNAIO-FEBBRAIO 2025

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 13-16 gennaio 2025**

- **Nota Informativa Importante su Veoza (fezolinetant): rischio di danno epatico indotto da farmaci e nuove raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità epatica prima e durante il trattamento**

15/01/2025_Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 13-16 gennaio 2025

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali a base di **semaglutide** a seguito di criticità riguardanti un aumento del rischio di sviluppare NAION (neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica), una rara condizione oculare, così come suggeriscono due studi osservazionali recenti, mentre altri due studi osservazionali recenti non evidenziano un aumento di tale rischio.

La semaglutide, un agonista del recettore del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1 RA), è il principio attivo di alcuni medicinali impiegati nel trattamento del diabete e dell'obesità (Ozempic, Rybelsus e Wegovy).

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/-/estratto-dagli-highlights-della-riunione-del-prac-del-13-16-gennaio-2025

13/01/2025_Veoza (fezolinetant): rischio di danno epatico indotto da farmaci e nuove raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità epatica prima e durante il trattamento

Veoza contiene fezolinetant, un antagonista del recettore della neurochinina 3 ed è indicato per il trattamento dei sintomi vasomotori (VMS), da moderati a gravi, associati alla menopausa.

Le informazioni di sicurezza recentemente identificate in merito al danno epatico hanno portato l'Agenzia europea per i medicinali a procedere ad una revisione dei dati europei in relazione al potenziale di fezolinetant di causare danno epatico da farmaci (Drug induced liver disease, DILI). Sono state prese in considerazione informazioni provenienti da tutte le fonti disponibili, comprese segnalazioni di reazioni avverse da farmaci e studi pubblicati nella letteratura scientifica. Gli aumenti dell'ALT e AST sierici erano già stati osservati negli studi clinici condotti con fezolinetant e sono riportati nelle informazioni sul prodotto. Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati gravi casi di aumento dei livelli di ALT e/o AST (> 10 x ULN) con aumento concomitante della bilirubina e/o della fosfatasi alcalina (ALP). In alcuni casi, valori elevati nei LFT erano associati a segni e sintomi indicativi di danno epatico, come stanchezza, prurito, ittero, urine scure, appetito ridotto e/o dolore addominale.

Poiché Veoza è indicato per una condizione in donne altrimenti sane, il rischio di danno epatico grave può influire significativamente sul suo rapporto beneficio/rischio. Di conseguenza, l'esposizione a Veoza deve essere evitata nelle donne a maggior rischio di danno epatico ed è essenziale un'identificazione precoce del danno epatico potenziale. Pertanto, prima dell'inizio del trattamento devono essere eseguiti i LFT. Il trattamento non deve essere iniziato se i livelli di ALT e/o AST sono ≥ 2x ULN o se i livelli di bilirubina sono ≥ 2x ULN.

I valori elevati dei test di funzionalità epatica e/o i sintomi indicativi di danno epatico sono stati generalmente reversibili dopo l'interruzione della terapia. Durante i primi tre mesi di trattamento, i LFT devono essere eseguiti ogni mese e successivamente in base al giudizio clinico. Per l'intera durata del trattamento, i LFT devono essere eseguiti se si manifestano sintomi indicativi di danno epatico. Il trattamento deve essere sospeso nelle seguenti situazioni:

- aumento delle transaminasi ≥ 3x ULN con: bilirubina totale > 2x ULN OPPURE se i pazienti sviluppano sintomi di danno epatico;
- aumento delle transaminasi > 5x ULN.

Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere continuato fino alla normalizzazione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-veoza-fezolinetant-

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

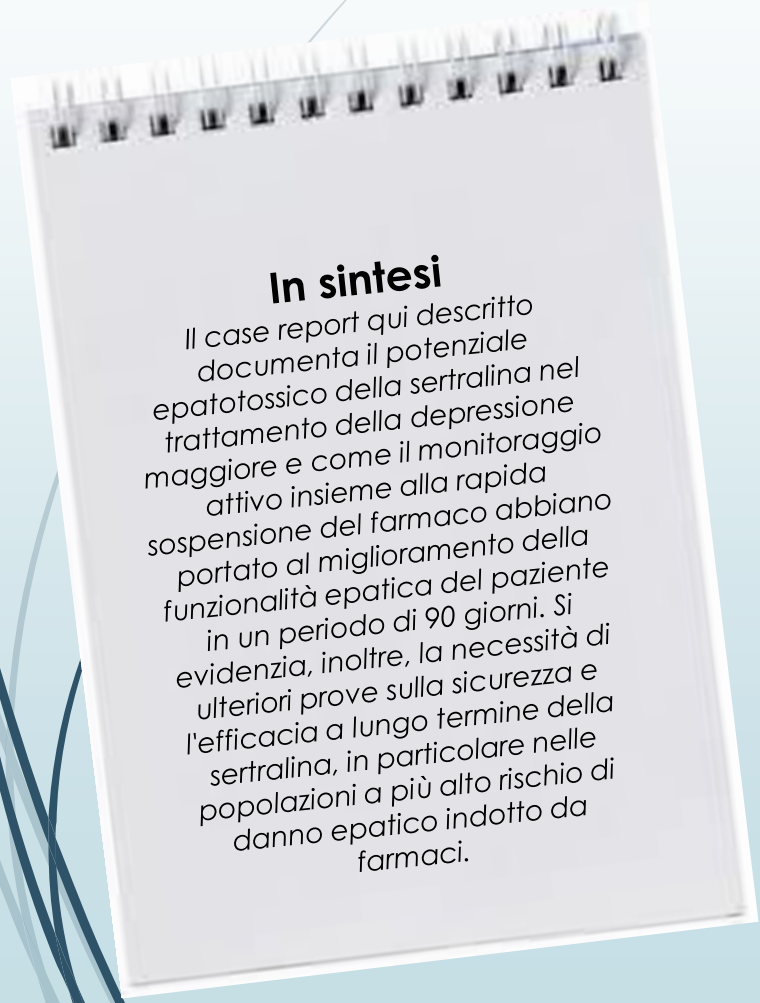
Renemane L and Rancans E.

Sertraline induced acute hepatocellular liver injury in patient with major depressive disorder: a case report.

Front. Psychiatry 15:1456455.
doi: 10.3389/fpsyt.2024.1456455

A cura di Ilenia De Carlo

Sertralina e danno epatoellulare acuto in paziente con disturbo depressivo maggiore: un caso clinico



Il disturbo depressivo maggiore (MDD) è una condizione di salute mentale complessa e multifattoriale che colpisce milioni di persone in tutto il mondo.
In Europa, la prevalenza del disturbo depressivo maggiore varia da paese a paese, con alcuni studi che riportano tassi fino al 6,38% in alcune popolazioni.
Il trattamento per il disturbo depressivo maggiore comprende la farmacoterapia e la psicoterapia, con linee guida internazionali che raccomandano gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina insieme alla terapia cognitivo-comportamentale (CBT) come trattamento di prima linea.
La sertralina, un SSRI ampiamente utilizzato nel trattamento del disturbo depressivo maggiore, funziona inibendo la ricaptazione della serotonina nei neuroni presinaptici e ha effetti molto deboli sulla norepinefrina e captazione neuronale della dopamina.
La farmacocinetica della sertralina, compresa il suo metabolismo con la formazione del metabolita attivo N-desmetilsertralina, sono cruciali per la sua efficacia terapeutica e profilo di sicurezza.

Inoltre, è stato scoperto che la sertralina influenza il fattore neurotrofico derivato dal cervello, che svolge un ruolo nella neurogenesi e nella salute generale dei circuiti neurali, contribuendo ulteriormente ai suoi effetti antidepressivi. La sertralina è preferita per la sua efficacia, sicurezza e tollerabilità in diverse popolazioni di pazienti, compresi quelli con condizioni di comorbilità. Viene spesso somministrata ai pazienti anziani per le sue caratteristiche vantaggiose, come una bassa incidenza di interazioni farmacologiche, problemi minimi di insufficienza renale e un effetto limitato sull'intervallo QT.

La terapia con sertralina è associata a potenziali effetti collaterali come nausea, insonnia, disfunzioni sessuali, diarrea, vertigini, secchezza delle fauci e affaticamento, in genere con gravità da lieve a moderata, che tendono a diminuire nel tempo. Sebbene generalmente considerata sicura, è stato segnalato che la sertralina possa causare epatotossicità in alcuni pazienti. Il danno epatico indotto da farmaci (DILI) è un evento avverso raro ma grave che può portare a una significativa morbilità.
I sintomi del danno epatico indotto dai farmaci sono molto variabili e alcuni pazienti rimangono asintomatici.
La terapia con sertralina può causare transitori aumenti asintomatici dei livelli sierici di aminotransferasi ed è stata collegata a rari casi di danno epatico acuto clinicamente significativo.
Segnalazioni di epatite acuta secondaria all'uso di sertralina hanno evidenziato marcati aumenti degli enzimi epatici, con o senza ittero concomitante.
Friedrich e colleghi hanno condotto uno studio osservazionale della durata di 20 anni, coinvolgendo 184.234 pazienti psichiatrici trattati con antidepressivi in 80 ospedali psichiatrici, rivelando 149 casi di danno epatico indotto da farmaci (0,08%).
Tra gli SSRI, la sertralina aveva una probabilità di DILI dello 0,05%. Questa probabilità era più alta rispetto a escitalopram (0,01%), citalopram (0,02%) e fluoxetina (0,02%), simile alla fluvoxamina (0,05%), ma inferiore a paroxetina (0,06%). I sintomi clinici più comuni associati alle DILI includevano nausea, affaticamento, perdita di appetito e dolore addominale.

CASO CLINICO

Il presente caso clinico documenta il danno epatico acuto successivo alla somministrazione di sertralina, contribuendo all'insieme delle prove sul potenziale epatotossico del farmaco.
Una donna caucasica di 36 anni con diagnosi di Disordine Depressivo Maggiore (MDD) aveva ricevuto 50 mg di sertralina negli ultimi 40 giorni. Prima di iniziare la terapia con sertralina, i livelli degli enzimi epatici erano normali. La paziente è stata ricoverata lamentando nausea di nuova insorgenza, ittero sclerale, vomito, urine scure, feci pallide, dolore epigastrico e temperatura subfebbrile, tutti sintomi che si sono sviluppati nei quattro giorni precedenti il suo ricovero.

Non ha riferito alcuna storia di abuso di alcol o sostanze, né uso di antibiotici o farmaci a base di erbe. Inoltre, non c'era alcuna storia di diarrea, viaggi recenti o fattori di rischio per l'epatite virale. La paziente non era incinta e utilizzava contraccettivi a barriera con preservativo. Non presente storia familiare di malattie epatiche, malattie mentali o disturbo da abuso di sostanze. Le sue prime tappe dello sviluppo sono state raggiunte senza alcun ritardo. Successivamente ha proseguito gli studi superiori, conseguendo una laurea in economia e ha lavorato part-time negli ultimi due anni. Risiede con suo marito e i loro bambino di tre anni. Due anni fa le è stato diagnosticato un disturbo depressivo maggiore secondo i criteri del DSM-5 (25). Inizialmente, la paziente ha risposto bene al regime di escitalopram 10 mg/giorno in combinazione con la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), che ha continuato per sette mesi prima di interrompere il farmaco. Un anno dopo, i sintomi depressivi si ripresentarono. Dopo aver consultato uno psichiatra, le fu prescritto escitalopram 10 mg e fu indirizzata alla CBT. Nonostante cinque mesi di terapia, i suoi sintomi peggiorarono, provocando un aumento nella dose di escitalopram a 20 mg. Tuttavia, la paziente ha continuato a riferire sintomi persistenti di scarso interesse, bassa energia, umore basso e diminuzione della concentrazione. Di conseguenza, la terapia è stata sostituita con sertralina 50 mg al giorno. Al momento del ricovero in ospedale, la sertralina è stata interrotta bruscamente e non sono stati osservati sintomi di astinenza.

I test di funzionalità epatica (LFT) hanno rivelato risultati significativamente anormali, indicativi di danno epatico acuto, caratterizzato da una transaminite predominante.

L'alanina transaminasi (ALT) era elevata a 553 U/L (intervallo di riferimento: 7–34 U/L), l'aspartato transaminasi (AST) a 236 U/L (intervallo di riferimento: 10–35 U/L), la fosfatasi alcalina (ALP) a 153 U/L (intervallo di riferimento: 30–120 U/L) e la gamma-glutamil transpeptidasi (GGT) a 117 U/L (intervallo di riferimento: 0–38 U/L).

La bilirubina totale era notevolmente elevata a 87 mmol/L (intervallo di riferimento: 1,1–19,0 mmol/L) e anche la bilirubina diretta era a 87 mmol/L (intervallo di riferimento: <5,0 mmol/L). Questi risultati erano coerenti con un danno epatico acuto. Altri risultati ematici, inclusi tempo di protrombina, albumina sierica e rapporto internazionale normalizzato (International Normalized Ratio o INR), rientravano nei range di normalità.

È stato eseguito uno screening ematico completo per valutare ulteriormente le condizioni della paziente. Uno screening per anticorpi antinucleari, anticorpi antimuscolo liscio, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, anticorpi anti-microsomi epatici e renali di tipo 1, Sp100, gp210, anticorpi anti-citosol epatico di tipo 1, antigeni epatici solubili e anticorpi per celiachia erano negativi. I livelli di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) rientravano nei range di normalità indicando assenza di infezione acuta recente o risposta immunitaria attiva.

La paziente è risultata negativa al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (anti-HIV1, anti-HIV2, antigene p24), al virus Epstein-Barr, al citomegalovirus e toxoplasma. I test per l'epatite A, B, C ed E sono risultati negativi.
Inoltre, gli studi sul ferro, sul livello del rame, del rame urinario nelle 24 ore, i livelli di ceruloplasmina e α-1-antitripsina erano tutti entro i limiti normali.
Un'ecografia addominale non ha rivelato anomalie, indicando assenza di patologia epatica o biliare. Allo stesso modo, l'epatopancreatografia con risonanza magnetica non ha mostrato alcuna evidenza di patologia epatica o pancreatica.
Una biopsia epatica ha mostrato un'architettura epatica conservata senza cambiamenti infiammatori significativi, ma con caratteristiche morfologiche coerenti con colestasi intraepatica, moderata infiltrazione linfocitaria e macrofagica in numerose estese aree portali, con occasionali infiltrazioni di cellule infiammatorie all'interno dei lobuli. Non è sta osservata fibrosi epatica.
Sulla base della valutazione iniziale, è stata presa in considerazione una serie di diagnosi differenziali a causa dei sintomi aspecifici alla presentazione, incluse l'epatite virale, l'epatite autoimmune e le patologie biliari. Inoltre, sono state valutate malattie epatiche ereditarie come la malattia di Wilson e l'emocromatosi. Queste potenziali diagnosi sono state infine escluse attraverso dettagliate e approfondite indagini di *imaging* e biochimiche. Il fattore R epatocellulare è stato calcolato pari a 14, indicando una predominanza del danno epatocellulare. Questo alto fattore R supporta la diagnosi di danno epatico, in particolare danno epatocellulare, probabilmente indotto dalla sertralina. E' stata quindi posta diagnosi di danno epatico acuto indotto da sertralina.
I test di funzionalità epatica (LFT) del paziente sono stati monitorati per un periodo di 90 giorni per valutare l'entità e la progressione del danno epatico, probabilmente indotto da sertralina.
Durante i primi dieci giorni, si è verificato un aumento iniziale significativo dei livelli degli enzimi epatici e della bilirubina, compatibile con un danno epatico acuto. In particolare, si è verificato un graduale miglioramento di questi parametri al giorno 10, accompagnato da un miglioramento del quadro clinico.
Durante il follow-up ambulatoriale in corso tra il giornio 30 e 90, la paziente ha mostrato un progressivo e sostanziale miglioramento dei livelli degli enzimi epatici, della bilirubina totale e diretta e dell'albumina. Questa tendenza indica un recupero significativo dal danno epatico acuto iniziale, con parametri di funzionalità epatica che si avvicinano o raggiungono i livelli normali entro il giorno 90 dopo la sospensione della sertralina.

Nel complesso, la sospensione della sertralina è stata seguita da netto miglioramento dei test di funzionalità epatica, a supporto della diagnosi di danno epatico indotto dalla sertralina.
Dal giorno 30 in poi, il paziente ha continuato con la CBT per il trattamento della depressione. Non sono stati somministrati antidepressivi durante questo periodo poiché la paziente ha rifiutato la farmacoterapia.

Questa relazione temporale e la normalizzazione dei test della funzionalità epatica successivi alla sospensione della sertralina sottolineano il probabile nesso causale tra il farmaco e il danno epatico. Per valutare ulteriormente questa relazione, è stato applicato l'algoritmo di Naranjo che ha prodotto un punteggio di 7 punti, indicando una probabile relazione causale tra la sertralina e il danno epatico acuto osservato nella paziente.

Il modello di danno epatico legato al DILI (drug-induced liver injury) può essere classificato in tre tipologie: prevalentemente epatocellulare, prevalentemente colestatico o misto (una combinazione di epatocellulare e colestatico). Il DILI associato agli antidepressivi generalmente si presenta più frequentemente come epatocellulare.
Il caso qui descritto è in linea con i rapporti precedenti che hanno mostrato un'associazione con la sertralina di modelli epatocellulari di danno epatico acuto, caratterizzato da elevati livelli di aminotransferasi (AST e ALT) e altri enzimi epatici. Inoltre, i meccanismi sospettati di DILI associato alla sertralina, in tutti i casi clinici disponibili, includono reazioni immunologiche, reazioni idiosincratiche, una combinazione reazioni idiosincratiche e immunologiche e meccanismi immunoallergici. Nel caso specifico, i risultati della biopsia epatica indicano la presenza di un processo infiammatorio a livello epatico per un'infiltrazione moderata di linfociti e macrofagi nelle aree portali, insieme a occasionali cellule infiammatorie intralobulari. Ciò è coerente con le condizioni epatiche immunomediate associate al danno epatico indotto dalla sertralina.
Diversi studi hanno fornito prove della prognosi favorevole del DILI, con forme meno gravi che si risolvono rapidamente, sebbene il tempo di normalizzazione della funzionalità epatica nei casi di danno epatico acuto vari ampiamente tra gli studi. I risultati di questo caso sono in accordo con gli altri segnalati in precedenza, mostrando un tempo di risoluzione di tre mesi dopo la cessazione della sertralina. Tuttavia, alcuni studi hanno documentato un periodo di normalizzazione dell'aminotransferasi di 5-6 mesi. La paziente di questo caso ha mostrato una ripresa più rapida, che può essere attribuibile alla somministrazione di sertralina in monoterapia a basso dosaggio, all'assenza di farmacoterapie concomitanti, all'assenza di malattie concomitanti, all'età più giovane e alla mancanza di altri fattori di rischio medici.

La suscettibilità di un individuo al DILI è influenzata da vari fattori genetici ed epigenetici, nonché da età, sesso, peso corporeo, consumo di alcol, malattie epatiche preesistenti e malattie mediche concomitanti. Ad esempio, una revisione della letteratura ha osservato che mentre basse dosi di sertralina (ad es. 50 mg) hanno meno probabilità di causare danni epatici significativi, dosi più elevate possono portare a marcati aumenti nei livelli di aminotransferasi (AST e ALT), bilirubina e altri marcatori della funzionalità epatica.

Alcuni studi hanno suggerito che il danno epatico indotto da antidepressivi non è dose-dipendente e che l'età non è significativamente correlata al verificarsi di DILI, in linea con il caso di questo articolo.

Tuttavia, il presente caso e altri rapporti pubblicati hanno documentato casi di danno epatico acuto a dosi terapeutiche standard, sottolineando l'importanza di considerare i fattori di suscettibilità individuali, come i polimorfismi enzimatici genetici che influenzano il metabolismo del farmaco.

La sertralina viene metabolizzata principalmente dal sistema del citocromo P450, in particolare da CYP2D6 e CYP2B6. I polimorfismi enzimatici possono compromettere la funzione di questi enzimi, portando a livelli di farmaco aumentati e conseguente tossicità. Ad esempio, una recente ricerca ha esplorato il ruolo del metabolismo mediato da CYP nell'attenuazione della tossicità indotta dalla sertralina utilizzando linee cellulari di cancro di fegato umano HepG2 che esprimono vari enzimi CYP.

Lo studio suggerisce che CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6 e CYP2C9 riducono significativamente la citotossicità della sertralina attraverso la loro attività metabolica. Gli autori hanno concluso che il danno al DNA e l'inibizione della topoisomerasi sono meccanismi cruciali nella citotossicità indotta dalla sertralina e che il metabolismo mediato dal CYP svolge un ruolo vitale nell'attenuare la tossicità della sertralina.

Inoltre, diversi studi hanno indicato che il rischio di danno epatico acuto aumenta quando la sertralina viene somministrata in concomitanza con farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6 e CYP2C9. Queste interazioni farmacocinetiche possono portare a concentrazioni plasmatiche alterate di questi farmaci somministrati in concomitanza.

Inoltre, l'inibizione di questi enzimi CYP da parte della sertralina può potenziare gli effetti avversi dei farmaci concomitanti attraverso interazioni farmacodinamiche. Questo meccanismo determina livelli plasmatici elevati di farmaci metabolizzati da questi enzimi, aumentando così il rischio di tossicità. Ad esempio, Suen e coll. hanno segnalato un caso di danno epatico acuto in un paziente che assumeva sertralina in combinazione con ranitidina, in cui l'inibizione del CYP2D6 da parte della sertralina ha portato a livelli di ranitidina aumentati.

Barahmania e coll.. hanno descritto un caso di danno epatico attribuito alla somministrazione concomitante di sertralina e progesterone, suggerendo che il meccanismo potrebbe essere spiegato dall'uso combinato di entrambi i farmaci. Inoltre, Mikhael e coll. hanno documentato DILI secondaria alla combinazione di sertralina e steroidi anabolizzanti, dove l'inibizione concomitante degli enzimi CYP ha determinato un aumento dei livelli di steroidi, contribuendo al danno epatico.

Questi risultati evidenziano la necessità di un attento monitoraggio e di potenziali aggiustamenti della dose quando la sertralina viene prescritta insieme ad altri farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP, ed è fondamentale considerare il potenziale di interazioni sia farmacocinetiche che farmacodinamiche. Inoltre, l'assistenza collaborativa che coinvolge i farmacisti clinici è altamente vantaggiosa per questa popolazione di pazienti.

Esaminando la letteratura, sono state segnalate differenze etniche, che suggeriscono una variabilità nell'insorgenza di DILI tra diverse popolazioni. La paziente in questo caso era caucasica e circa il 5-10% dei caucasici presenta un'attività del CYP2D6 ridotta o inesistente, il che li espone a un rischio maggiore di tossicità quando ricevono trattamenti psicotropi a causa del metabolismo del farmaco compromesso.

È importante notare che i test farmacogenomici (PGx) possono aiutare a identificare i pazienti a più alto rischio di reazioni avverse, migliorando la sicurezza e l'efficacia dei farmaci. Gampa e coll. hanno riportato un caso di paziente con epatite colestatica dopo quattro settimane di sertralina 75 mg al giorno in cui un test farmacogenetico ha rivelato che il paziente possedeva specifici polimorfismi genetici probabilmente associati a livelli di farmaco aumentati ed effetti collaterali del farmaco dovuti a un metabolismo scarso degli SSRI.

In conclusione, questo caso evidenzia il raro ma significativo potenziale epatotossico della sertralina nel trattamento della depressione maggiore. Nonostante gli effetti avversi iniziali, il monitoraggio continuo e la tempestiva sospensione del farmaco hanno portato a un sostanziale miglioramento della funzionalità epatica del paziente in un periodo di 90 giorni. Ciò sottolinea l'importanza della vigilanza nella gestione della terapia con sertralina, soprattutto considerando fattori di suscettibilità individuale come polimorfismi genetici e variabilità metabolica. La cura collaborativa che coinvolga farmacisti clinici è fondamentale per monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni di danno epatico, garantendo un intervento tempestivo. I futuri follow-up sono essenziali per comprendere ulteriori cambiamenti nei sintomi, controllare la tollerabilità e valutare il funzionamento sociale complessivo. Sono necessarie ulteriori prove sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine della sertralina, in particolare nelle popolazioni a più alto rischio di danno epatico indotto da farmaci.

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Das B, Ramasubbu SK, Kumar B, Rawat VS.

Top 20 drug – drug interactions, polypharmacy and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use in elderly psychiatry outpatients.

J Family Med Prim Care 2020;9:6023-40.

A cura di Ilenia De Carlo

Le 20 principali interazioni farmacologiche, politerapia e analisi della natura dei fattori di rischio dovuti al prolungamento dell'intervallo QT e all'uso di farmaci nei pazienti psichiatrici ambulatoriali anziani

Si stima che la mortalità globale annuale risultante dalla morte cardiaca improvvisa (SCD) dovuta a tachiaritmie ventricolari sia di circa 6 milioni. Il prolungamento dell'intervallo QT è un fattore di rischio confermato per la torsione di punta (TdP) che alla fine si conclude con tachicardia e fibrillazione ventricolare (TV/FV) e SCD. Tra la frequenza cardiaca e l'intervallo QT esiste una relazione inversa. Secondo le linee guida del gruppo di esperti dell'American Heart Association (AHA) e dell'American College of Cardiology Foundation (ACCF), un intervallo QTc superiore a 470 ms per gli uomini adulti e a 480 ms per le donne adulte è considerato anomalo. Esiste un rischio elevato di sviluppo di TdP quando l'intervallo QTc è ≥ 500 ms nei pazienti. È stato anche documentato che con ogni estensione di 10 ms dell'intervallo QTc, si verifica un aumento esponenziale di circa il 5% del rischio di eventi cardiaci nei soggetti con sindrome del QT lungo (LQTS). Una considerevole raccolta di >280 farmaci (compresi antipsicotici tipici e atipici, antidepressivi tipici e atipici, antistaminici, procinetici, inibitori della pompa protonica, anti-infettivi, ecc.) in grado di portare al prolungamento dell'intervallo QT sulla base di prove cliniche affidabili è accessibile su AzCERT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/). Una moltitudine di agenti antipsicotici, gastrointestinali, antistaminici e chemioterapici (ad esempio, mesoridazina, tioridazina, sertindolo, astemizolo, terfenadina, cisapride, droperidolo, gatifloxacina, grepafloxacina, sparfloxacina, terodilina) sono stati ritirati dal mercato o sono stati sottoposti a un attento esame in quanto sono stati identificati come ritardanti della ripolarizzazione cardiaca e della segnalazione di TdP.

Le interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco (inibizione della biotrasformazione di un agente che prolunga l'intervallo QT) e/o le interazioni farmacodinamiche farmaco-farmaco (cumulative o sinergiche di due agenti che prolungano l'intervallo QT) hanno la capacità di aumentare il rischio di TdP.
A causa di questo rischio, gli elettrocardiogrammi (ECG) vengono utilizzati durante il trattamento per monitorare il QTc; tuttavia, questa pratica varia notevolmente tra i medici e tra gli ospedali. Se l'intervallo QTc debba essere monitorato di routine nei pazienti che assumono farmaci psicotropi e farmaci aggiuntivi in psichiatria è una questione controversa, dati i dilemmi logistici e fiscali.

Nella letteratura medica è stata identificata un'interazione tra uno o più fattori di rischio che influenzano la propensione individuale al prolungamento del QT; alcuni di questi sono il prolungamento del QT al basale, l'età (i pazienti anziani), il sesso femminile, gli squilibri elettrolitici (ipopotassiemia, ipocalcemia, ipomagnesemia), la bradicardia e le malattie cardiache ereditarie (sindrome del QT lungo, polimorfismi dei canali ionici).

La TdP è solitamente il risultato di molteplici fattori di rischio, come età avanzata, uso di più di un farmaco bloccante hERG, malattie cardiovascolari e possibili cambiamenti elettrolitici correlati alla compromissione della funzionalità renale, uso di diuretici e/o inibitori della secrezione acida.
I pazienti anziani comunemente possiedono molti di questi fattori di rischio. Per citare un esempio, circa il 10% dei pazienti di età ≥75 anni sono noti per essere affetti da insufficienza cardiaca congestizia. Inoltre, ai pazienti anziani è più probabile che vengano prescritti diuretici.

L'ipokaliemia e l'ipomagnesemia indotte dai diuretici potrebbero accentuare il rischio di TdP indotto dai farmaci. Inoltre, i pazienti anziani sono maggiormente a rischio di alti livelli di farmaci incriminati a causa della ridotta clearance renale, della ridotta capacità di biotrasformazione epatica e delle interazioni farmacologiche correlate alla politerapia. Una serie di farmaci antipsicotici e antidepressivi sono stati documentati nella letteratura medica come causa di un notevole prolungamento del QT e, pertanto, i pazienti con malattie psichiatriche costituiscono una popolazione a rischio significativamente elevato di prolungamento del QT indotto da farmaci.

In generale, qualsiasi modalità per ovviare o diminuire la frequenza di TdP deve sposare una valutazione di tali fattori di rischio che potrebbero essere incentrati sul paziente, sul farmaco e sullo scenario clinico, comprendenti interazioni farmaco-farmaco e comorbilità.

L'assistenza medica integrata per i pazienti con malattia mentale cronica richiede una stretta collaborazione tra psichiatra e medico di base. In nessun settore della medicina questo è più importante che quando si considera l'argomento delle malattie cardiovascolari. Il medico di base è un membro chiave del team che gestisce un paziente che richiede la somministrazione di farmaci antipsicotici. Le prove relative al rischio di TdP per ogni farmaco cambiano costantemente; questo rende quasi impossibile per medici e farmacisti tenersi aggiornati.
I medici di base possono facilitare l'individuazione di ulteriori fattori di rischio; ciò può avere impatti positivi sulla prescrizione di farmaci che prolungano l'intervallo QT, come selezione del farmaco, sospensione, riduzione della dose o monitoraggio dell'elettrocardiogramma.

Il presente studio è stato condotto al fine di indagare la natura dell'utilizzo di agenti che prolungano l'intervallo QTc, le interazioni farmaco-farmaco che prolungano l'intervallo QT e la prevalenza di variabili per il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc nei pazienti anziani che necessitano dei servizi di psichiatria.

Sono stati presi in considerazione 208 pazienti anziani (di età pari o superiore a 60 anni) che hanno frequentato l'OPD di psichiatria durante il periodo di studio. 105 (50,5%) pazienti erano maschi mentre 103 (49,5%) erano femmine.
Molti dei pazienti anziani appartenevano alla fascia di età 60-69 anni (44,7%) seguiti da pazienti appartenenti alla categoria di età 70-79 anni (35,6%) e l'età media era di 67 anni (IQR = 62-75).
La maggior parte dei pazienti stava assumendo 5-6 farmaci e il numero mediano di farmaci prescritti era 5 (IQR = 4-6).
La maggior parte aveva diagnosi di depressione maggiore (40,9%), schizofrenia (11,1%), disturbo bipolare (9,6%), disturbo di conversione (8,7%), ansia (7,7%), mania (6,7%) e disturbo dissociativo (5,3%).
Dei 208 pazienti geriatrici, a 147 pazienti (70,7%) sono stati prescritti farmaci interagenti con la capacità di indurre TdP.

Le coppie farmaco-farmaco interagenti con rischio di torsadogenicità sono state calcolate in 288 in questa analisi.

In conformità con la classificazione AzCERT, 254 (48,8%) dei farmaci interagenti erano correlati a un rischio noto di TdP, 181 (34,8%) dei farmaci interagenti erano correlati a un possibile rischio di TdP e 62 (12%) dei farmaci interagenti erano correlati a un rischio condizionale di TdP [Tabella 3].

Table 3: AzCERT classification, and therapeutic classes of drugs involved in QT-interval prolonging drug-drug interactions in elderly patients

Classification scheme	n (interacting drugs)	%[a]
AzCERT classification		
Known risk of TdP (List 1)	254	48.8
Possible risk of TdP (List 2)	181	34.8
Conditional risk of TdP (List 3)	62	12.0
Not included in AzCERT QT drugs lists (List 4)[b]	23	4.4
Therapeutic categories		
Antidepressant (N06A)	144	27.7
Proton pump inhibitor (A02BC)	91	17.5
Antipsychotic (N05A)	85	16.3
Antinausea (A04AA)	46	8.8
Antimicrobial (J01MA/J01FA)	39	7.5
H2-Receptor Antagonist (A02BA01/02/03)	15	2.9
Antihistamine (R06AD)	12	2.3
Anticonvulsant (N03AX11)	10	1.9
Antidementia (N06D)	10	1.9
Diuretics (C03)	10	1.9
Antineoplastic & immunomodulating agents (L01/L02/L03)	8	1.5
Antimalarial (P01B)	6	1.2
Antifungal (D01AC)	5	1.0
Calcium channel blocker (C08CA01)	5	1.0
Antituberculars (J04A)	5	1.0
Antidiabetics (A10A/A10B)	5	1.0
Beta blocking agents (C07A)	4	0.8
Antiarrhythmics (C01B/C01E)	4	0.8
Drugs for airway obstructive diseases (R03)	3	0.6
Antivirals (J05A)	3	0.6
Platelet aggregation inhibitors (B01AC)	2	0.4
Lipid modifying agents (C10A/C10B)	2	0.4
Antithyroid(H03B)	1	0.2
Antiparkinsonian Drugs(N04)	1	0.2
Drugs for BPH(G04C)	1	0.2
Agents acting on Renin Angiotensin system (C09)	1	0.2

La tabella 4 fornisce un'analisi delle 20 principali interazioni farmaco-farmaco torsiogene insieme alla loro classificazione AzCERT (stratificazione del rischio CredibleMeds) e alle categorie/classi terapeutiche. Sono state registrate in totale 27 coppie farmaco-farmaco interagenti in cui entrambi i farmaci sono elencati AzCERT come agenti torsiogeni con un rischio noto di TdP. Molte interazioni farmaco-farmaco studiate, collegabili al rischio di TdP, potrebbero interagire farmacodinamicamente piuttosto che farmacocineticamente.

Le coppie farmaco-farmaco più frequenti con una base farmacodinamica sono state: escitalopram-risperidone, escitalopram-olanzapina, fluoxetina-olanzapina, litio-pantoprazolo e aloperidolo-risperidone.

Sono state identificate anche alcune coppie interagenti torsadogeniche con una base farmacocinetica, vale a dire, omeprazolo-sertralina, omeprazolo-amitriptilina, ciprofloxacina-amitriptilina, ketoconazolo-imipramina e cimetidina-amitriptilina.

Table 4: Top 20 QT-prolonging drug-drug interaction pairs in the elderly patients

QT-DDIs	TdP risk[a]		Therapeutic class		Frequency
	Drug 1	Drug 2	Drug 1	Drug 2	QT-prolonging drug-drug interactions: n (%)[b]
Escitalopram- Risperidone	Known risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	33 (11.5)
Escitalopram- Olanzapine	Known risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	32 (11.1)
Fluoxetine- Olanzapine	Conditional risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	25 (8.7)
Lithium- Pantoprazole	Possible risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antipsychotic	PPI	21 (7.3)
Haloperidol- Risperidone	Known risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antipsychotic	Antipsychotic	12 (4.2)
Haloperidol- Quetiapine	Known risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antipsychotic	Antipsychotic	10 (3.5)
Escitalopram- Haloperidol	Known risk of TdP	Known risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	9 (3.1)
Fluoxetine- Haloperidol	Conditional risk of TdP	Known risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	8 (2.8)
Olanzapine- Pantoprazole	Conditional risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antipsychotic	PPI	8 (2.8)
Domperidone- Risperidone	Known risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antiemetic	Antipsychotic	7 (2.4)
Quetiapine- Risperidone	Conditional risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antipsychotic	Antipsychotic	7 (2.4)
Mirtazapine- Pantoprazole	Possible risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antipsychotic	PPI	7 (2.4)
Fluoxetine- Quetiapine	Conditional risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	7 (2.4)
Fluoxetine- Risperidone	Conditional risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	7 (2.4)
Escitalopram- Ciprofloxacin	Known risk of TdP	Known risk of TdP	Antidepressant	Antimicrobial	6 (2.1)
Escitalopram- Domperidone	Known risk of TdP	Known risk of TdP	Antidepressant	Antinausea	6 (2.1)
Metronidazole- Olanzapine	Conditional risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antimicrobial	Antipsychotic	6 (2.1)
Escitalopram- Halofantrine	Known risk of TdP	Known risk of TdP	Antidepressant	Antimalarial	6 (2.1)
Escitalopram- Quetiapine	Known risk of TdP	Conditional risk of TdP	Antidepressant	Antipsychotic	4 (1.4)
Donepezil- Memantine	Known risk of TdP	Possible risk of TdP	Antidementia	Antidementia	4 (1.4)

AzCERT=Arizona Center for Education and Research on Therapeutics; [a]TdP risk was based on AzCERT QT (CredibleMeds) Drugs Lists 1-3; [b]Percentage calculated in total number of QT-prolonging drug-drug interactions i.e., 288

I farmaci più comuni con la capacità di indurre interazioni farmacologiche che prolungano l'intervallo QT sono stati escitalopram, olanzapina, risperidone, fluoxetina, aloperidolo, pantoprazolo, quetiapina e domperidone.

Nel campione in studio, 45 pazienti anziani erano affetti da malattie cardiovascolari, a 3 pazienti anziani è stata prescritta la digossina per insufficienza cardiaca congestizia, a 21 sono stati prescritti diuretici, mentre 4 pazienti anziani hanno utilizzato farmaci per disturbi della tiroide.

Nello studio, 2 uomini anziani stavano ricevendo antiandrogeni (bicalutamide e ciproterone acetato) per cancro alla prostata. La politerapia minore (uso di 2 − 4 farmaci) è stato il terzo fattore di rischio più comune osservato in 101 pazienti. La politerapia maggiore (uso di ≥5 farmaci) è stato il secondo fattore di rischio più comune osservato in 98 pazienti. Un totale di 147 pazienti ha ricevuto >1 agente di prolungamento dell'intervallo QT.

Dei 208 pazienti geriatrici dello studio, 78 pazienti (37,5%) hanno ricevuto un ECG (s) dagli psichiatri curanti. Di questi 78 soggetti, 15 (19,2%) avevano un QTcB > 450 ms per i maschi (44; 56,4%) e 8 (10,3%) avevano un QTcB > 470 ms per le femmine (34; 43,6%). C'è stata un'incidenza di TdP in una donna anziana che è stata gestita ma non è sopravvissuta. Di questi, 11 (14,1%) soggetti avevano un QTcB ≥ 500 ms o >60 ms di variazione rispetto al basale [Tabella 7].

Table 7: Characteristics of subjects with prolonged QTcB values (≥ 500 ms or ≥60 ms change (increment) from baseline) in the study population subgroups (*n*=11)

Risk Factors	Medications	Reason for QTc prolongation	QTcB (Initial)	QTcB (Final)
F, Thy, CVD	Haloperidol, Risperidone, Pantoprazole	Psychiatric + adjunct drugs	410	490
F, Low K, CVD	Olanzapine, Chlorthalidone, Pantoprazole	Psychiatric + adjunct drugs	512	430
F, Low Ca, CVD	Olanzapine, Hydrochlorothi- azide, Mirtazapine	Psychiatric + adjunct drugs	504	418
F, Low Mg, CVD, Dementia	Risperidone, Hydrochlorothi- azide, Donepezil, Memantine	Psychiatric + adjunct drugs	500	442
Low K, CVD, ADT, PolyP	Risperidone, Hydrochlorothi- azide, Pantoprazole, Domperidone, Bicalutamide	Psychiatric + adjunct drugs	442	510
Low K, CVD, Dementia, PolyP	Escitalopram, Hydrochlorothi- azide, Dexlansoprazole, Domperidone, Donepezil, Memantine	Psychiatric + adjunct drugs	502	514
Low Mg, CVD, Dementia, PolyP	Fluoxetine, Spironolactone, Omeprazole, Domperidone, Donepezil, Memantine	Psychiatric + adjunct drugs	430	492
CVD, Dementia, PolyP	Fluoxetine, Spironolactone, Quetiapine, Domperidone, Donepezil, Memantine	Psychiatric + adjunct drugs	446	512
CVD, ADT, PolyP	Risperidone, Amiodarone Pantoprazole, Domperidone, Enzalutamide	Psychiatric + adjunct drugs + Arrhythmia	505	508
Low K, CVD, Malaria, PolyP	Escitalopram, Chlorthalidone Pantoprazole, Domperidone, Halofantrine	Psychiatric + adjunct drugs	500	508
Low K, CVD, TB, PolyP	Risperidone, Escitalopram Bedaquiline, Levofloxacin, Lithium	Psychiatric + adjunct drugs	430	498

F=Female; Thy=Thyroid disorder; CVD=cardiovascular disorder; ADT=Androgen deprivation therapy; PolyP=Polypharmacy; TB=MDR Tuberculosis

Questi risultati svelano frequenti prescrizioni di combinazioni farmaco-farmaco che comportano rischi documentati di TdP nei pazienti psichiatrici geriatrici di età ≥ 60.
La maggior parte di queste interazioni farmaco-farmaco potrebbe portare a un prolungamento dell'intervallo QT per ragioni farmacodinamiche piuttosto che per basi farmacocinetiche.
Una parte sostanziale di pazienti anziani è stata esposta a polifarmacoterapia minore e maggiore con agenti ad alto rischio di indurre TdP.
È noto che la maggior parte dei farmaci utilizzati dai pazienti psichiatrici anziani provoca un prolungamento dell'intervallo QT.
Quando si prescrivono agenti antipsicotici a pazienti anziani (in particolare con demenza), la SCD è diventata una seria preoccupazione clinica. C'è un aumento quasi doppio dei tassi di mortalità ospedaliera nei pazienti di età superiore ai 65 anni, che assumono antipsicotici di prima e seconda generazione (FGA e SGA) rispetto alle persone che assumono un placebo. Tra gli antidepressivi, TCA e citalopram presentano il rischio più elevato di prolungamento del QT negli anziani, mentre altri SSRI e SNRI non sembrano presentare alcun rischio significativo da soli, secondo i dati disponibili.

Una complicazione rara ma potenzialmente grave dell'uso a lungo termine di inibitori della pompa protonica (PPI) è l'ipomagnesiemia indotta da PPI. I PPI riducono l'assorbimento intestinale di magnesio, portando a ipomagnesiemia; un effetto di classe osservato con tutti i PPI. Il rischio di ipomagnesiemia indotta da PPI è elevato nella fascia di età geriatrica, nelle donne, nei soggetti che assumono contemporaneamente diuretici e nei pazienti con altre comorbilità, in particolare diabete o diarrea.

L'ondansetron cloridrato esercita un'azione antiemetica antagonizzando i recettori della 5-idrossitriptamina di tipo 3 (5-HT3). Questi antiemetici prolungano l'intervallo QT e sono stati segnalati come causa di aritmie e SCD. L'ipokaliemia indotta da ondansetron deriva dal suo effetto sul nefrone, si pensa che l'effetto sul tubulo renale sia unico per l'ondansetron ed è stato determinato che non è un effetto di classe. L'ipokaliemia è un fattore di rischio modificabile per la TdP indotta da farmaci.

Alcuni eventi avversi sono specificamente pertinenti alla popolazione anziana. Le malattie cardiovascolari preesistenti rendono i pazienti anziani più vulnerabili agli effetti collaterali cardiaci degli antibiotici. È stato osservato che l'uso di sette classi di antimicrobici (macrolidi, fluorochinoloni, antimalarici, pentamidina, antimicotici azolici, antivirali (NNRTI e PI) e antitubercolari (bedaquilina, delamanid)) provoca un prolungamento dell'intervallo QT. L'uso di fluorochinoloni richiede consapevolezza del rischio di eventi cardiaci, rappresentati principalmente dal prolungamento dell'intervallo QTc e dal rischio di aritmia. Nonostante le prove consolidate, forti ed estese di prolungamento dell'intervallo QT indotto da antibiotici con conseguenti aritmie ventricolari letali, questo risultato viene solitamente trascurato dai medici.

Con dosi di domperidone >30 mg/giorno, sembra esserci una probabilità elevata di aritmie ventricolari e SCD associata, come da avviso del 2012 di Health Canada per pazienti e operatori sanitari. Questo avviso è stato ripubblicato nel 2015. Due studi caso-controllo su pazienti adulti hanno svelato un nesso tra domperidone e aritmie ventricolari e SCD. Quando stratificato per età, questo rischio è stato riscontrato soprattutto nei pazienti di età >60 anni.

Donepezil, un inibitore della colinesterasi comunemente prescritto per la gestione del morbo di Alzheimer, è noto per causare bradiaritmie e TdP. I resoconti dei casi hanno evidenziato che donepezil potrebbe portare raramente a bradicardia grave che richiede l'impianto di pacemaker e aritmia ventricolare letale (TdP).

La memantina, un antagonista del recettore N-metil-D-aspartato glutammato, è stata utilizzata per gestire la malattia di Alzheimer da moderata a grave con miglioramento dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza. Un recente *case report* ha evidenziato un prolungamento del QTc da 438 a 504 ms a seguito dell'esposizione alla memantina per la malattia di Alzheimer. Un caso in cui una nuova esposizione involontaria con memantina ha causato un prolungamento del QTc è stato anche documentato nella letteratura medico-scientifica.

La somministrazione simultanea di ≥ 2 farmaci elencati nell'elenco 1 di AzCERT/CredibleMeds (vale a dire, farmaci con rischio noto di TdP) è irta di pericoli considerevoli e collegata a un rischio elevato di prolungamento dell'intervallo QT, torsadogenicità e SCD.
In questo studio, molte interazioni farmaco-farmaco che estendono il QT comprendono combinazioni di farmaci neurolettici-neurolettici, neurolettici-antidepressivi e antidepressivi-antidepressivi. È stato documentato che la politerapia che coinvolge combinazioni di farmaci antipsicotici antidepressivi determina un notevole allungamento dell'intervallo QT e TdP.

L'assunzione simultanea di farmaci antipsicotici e antidepressivi determina un impatto cumulativo sull'intervallo QTc. La propensione aritmogena degli antipsicotici differisce notevolmente. In questo studio, risperidone, olanzapina, quetiapina e aloperidolo sono stati gli antipsicotici più comunemente coinvolti nelle interazioni farmacologiche che prolungano il QT negli anziani, così come escitalopram e fluoxetina sono stati gli antidepressivi più comunemente osservati nelle interazioni farmacologiche che prolungano il QT.

Un'elevata probabilità di SCD e mortalità per tutte le cause è stata collegata all'uso di antipsicotici sia tipici che atipici
Gli antipsicotici documentati per avere un rischio noto di TdP sono associati con la probabilità più elevata di mortalità, seguiti dagli agenti con possibile rischio di TdP e infine quelli non documentati nella classificazione AzCERT/CredibleMeds TdP.

Tioridazina (rischio maggiore), pimozide, droperidolo, mesoridazina e aloperidolo e.v. (dose cumulativa > 2 mg) presentano un rischio significativamente elevato di prolungamento del QTc tra gli FGA (antipsicotici tradizionali). Amisulpride, sertindolo e ziprasidone presentano un rischio significativamente elevato di prolungamento del QTc tra gli SGA (antipsicotici atipici più recenti).
D'altro canto, tra gli SGA (antipsicotici atipici più recenti), è stato documentato che aripiprazolo e lurasidone possiedono una propensione clinicamente insignificante al prolungamento del QTc.

Asenapina e iloperidone sono in grado di produrre un prolungamento del QTc clinicamente paragonabile a olanzapina, quetiapina e risperidone. Olanzapina e risperidone hanno effetti minimi sull'intervallo QT, ma possono essere associati ad altri effetti avversi, come l'ipotensione ortostatica.
I medici devono essere cauti nei confronti dei pazienti geriatrici che potrebbero ricevere più farmaci che prolungano l'intervallo QT e devono prendere in considerazione un ECG per la valutazione dell'intervallo QT prima della somministrazione. La via di somministrazione orale è preferita a causa di minori effetti avversi.

È stato documentato che l'uso di SSRI citalopram produce il più grande e frequente effetto di prolungamento del QTc nei pazienti anziani. Il citalopram è stato associato a un'incidenza di TdP da due a quattro volte maggiore nei pazienti anziani, rispetto agli utilizzatori di sertralina e amitriptilina classificati TdP-3. I risultati supportano che la classificazione del rischio TdP degli antidepressivi dovrebbe essere presa in considerazione quando si prescrivono a persone anziane. È stato segnalato che l'uso di SSRI citalopram e SNRI mirtazapina aumenta leggermente il rischio di VA/SCD rispetto a SSRI paroxetina e TCA amitriptilina. Molti SSRI (in particolare citalopram) e SNRI sono stati sospettati in segnalazioni di casi di TdP. È noto che i TCA causano un prolungamento del QTc più che doppio rispetto agli SSRI. Gli antidepressivi standard alternativi non hanno portato a un prolungamento del QTc.

In questo studio, antidepressivi (27,7%), inibitori della pompa protonica (17,5%), antipsicotici (16,3%), antinausea (8,8%), antimicrobici (7,5%), antagonisti del recettore H2 (2,9%), antistaminici (2,3%), anticonvulsivanti (1,9%), agenti anti-demenza (1,9%), diuretici (1,9%) e agenti antineoplastici e immunomodulanti (1,5%) sono stati i farmaci osservati per esporre i pazienti geriatrici al rischio più elevato di interazioni farmaco-farmaco che prolungano l'intervallo QT. Gli autori commentano che «è sconcertante e inquietante che la maggior parte dei farmaci prescritti (48,8%) comporti un rischio considerevole di TdP (classificazione AzCERT: rischio noto di TdP).»

Il 40,3% degli antipsicotici e il 15,4% degli antidepressivi sono stati implicati nel rischio di interazioni farmacologiche che prolungano l'intervallo QT. Tuttavia, in un altro studio, il 90,3% degli antidepressivi e l'88,5% degli antipsicotici sono stati segnalati come collegati al rischio di interazioni farmacologiche che prolungano l'intervallo QT.

Curtis e colleghi hanno riferito che 4,4 milioni di prescrizioni di farmaci torsadogenici sono state distribuite a 1,1 milioni di pazienti. Khan e colleghi dal Pakistan hanno documentato che il 55,5% degli antipsicotici e il 32,4% degli antidepressivi potrebbero essere associati alla responsabilità di interazioni farmacologiche che prolungano l'intervallo QT. Un progetto di ricerca colombiano con 525.498 pazienti geriatrici reclutati da Moreno-Gutierrez e coll. ha riportato che al 10,6% è stato prescritto ≥ 1 farmaco che conferisce rischio di TdP.

Uno studio recente su pazienti ambulatoriali anziani condotto da Al-Azayzih e coll. ha documentato che 3114 pazienti su un totale di 5319 pazienti (58,5%) stavano utilizzando farmaci che comportavano rischio di TdP.
Al 62,3% (n = 1939) dei pazienti è stato prescritto 1 agente induttore di TdP e molti pazienti ricevevano 5-6 agenti diversi induttori di TdP.

Nel presente studio, è stato segnalato un elevato utilizzo di farmaci induttori di TdP.
L'11,5% (n = 24), il 34,1% (n = 71), il 38,5% (n = 80) e il 15,9% (n = 33) dei pazienti anziani nel presente studio assumevano ≤ 2, 3 ± 4, 5-6 e > 6 farmaci (ovvero esposti a politerapia) con rischio di TdP, rispettivamente.
Nel campione di studio, a parte le malattie psichiatriche, 45 pazienti anziani soffrivano di malattie cardiovascolari, 3 pazienti utilizzavano digossina per CHF, 21 pazienti utilizzavano diuretici, mentre a 4 pazienti sono stati prescritti farmaci per disturbi della tiroide.
A due uomini anziani è stata somministrata una terapia di deprivazione androgenica (ADT). La politerapia minore (uso di 2-4 farmaci) è stata il secondo fattore di rischio più comune osservato in 101 su 208 pazienti anziani.
La polifarmacoterapia maggiore (uso di ≥ 5 farmaci) è stato il terzo fattore di rischio più comune osservato in 98 su 208 pazienti anziani. Centoquarantasette pazienti anziani hanno ricevuto più di un agente di prolungamento dell'intervallo QT.

Sono state notate trenta potenziali interazioni farmaco-farmaco di prolungamento dell'intervallo QT in cui i farmaci interagenti provenivano entrambi dall’ Elenco 1 di AzCERT/CredibleMeds (farmaci con rischio noto di TdP), che è una frazione della popolazione osservata, ma comunque pericolosa.

L'uso di una combinazione farmaco-farmaco che estende l'intervallo QT aumenta il rischio di TdP a causa sia dell'antagonismo additivo nei canali cardiaci del potassio rettificatori entranti (hERG) sia delle alterazioni nelle interazioni di biotrasformazione farmacocinetica dei tessuti. L'uso di diuretici è la causa più comune di ipokaliemia, registrata in circa il 44,8% dei casi di TdP e nel 32,1% dei casi di LQTS (sindrome del QT lungo) nell'analisi decennale del database di farmacovigilanza francese.

Nel presente studio è stata riscontrata una bassa incidenza di prolungamento del QTc e solo un'incidenza di TdP in una donna anziana che è stata curata ma non è sopravvissuta. Questo risultato è congruente con la bassa incidenza di QTc e TdP nella popolazione clinica generale.
A causa del rischio di prolungamento del QTc e della possibilità di TdP letale, gli elettrocardiogrammi (ECG) vengono utilizzati durante il trattamento per monitorare il QTc; tuttavia, questa pratica varia notevolmente tra i medici e tra gli ospedali. L'uso dell'ECG come biomarcatore per la TdP è stato contestato anche date le variazioni naturali negli intervalli QTc.

Alcuni esperti ritengono che i farmaci psichiatrici possano essere prescritti in modo sicuro senza ECG di routine in soggetti a basso rischio, soprattutto perché la pratica psichiatrica si sta allontanando dagli antipsicotici di prima generazione per passare ad agenti di seconda generazione potenzialmente più sicuri. Al contrario, un ampio studio di Ray e coll. ha rilevato che l'incidenza di morte cardiaca improvvisa negli utilizzatori di antipsicotici sia tipici che atipici è doppia rispetto a quella dei non utilizzatori. Tali studi hanno spinto la pratica clinica a ottenere ECG pretrattamento su tutti i pazienti.

Gli autori dello studio precisano di aver valutato le precauzioni e il follow-up forniti a tutti i pazienti ambulatoriali che sono stati inclusi in questo studio. Sfortunatamente, l'esecuzione sistematica di un ECG prima (baseline) e dopo l'inizio di un farmaco che prolunga il QT o di combinazioni di farmaci che prolungano il QT come misura di sicurezza non è stata eseguita dai medici curanti nella maggior parte dei casi. Anche altri fattori di rischio dei pazienti (oltre ai risultati di laboratorio) non sono stati sistematicamente documentati nella maggior parte dei casi. Laddove la documentazione sui fattori di rischio dei pazienti non era adeguata, è stata cercata la collaborazione dei clinici per ottenere queste informazioni.

Gli autori dello studio evidenziano anche l'urgente necessità di protocolli e strategie chiari per motivare gli operatori sanitari nel contesto delle linee guida sull'uso dei farmaci per una prescrizione razionale e sicura in psichiatria, che le linee guida internazionali disponibili non sono implementate nella pratica clinica, che per evitare incidenti il rischio di TdP associato ai singoli farmaci deve essere esaminato attentamente per ricavare una valutazione rischio-beneficio accettabile e tollerabile, specialmente in scenari clinici con fattori di rischio aggiuntivi.

Suggeriscono di adottare con urgenza interventi di sicurezza precauzionali, per essere vigili e prevenire il prolungamento del QT e il TdP in ambito clinico. ACCF e AHA approvano che un ECG venga eseguito prima o 8-12 ore dopo l'inizio di un farmaco che prolunga il QT, dopo l'aumento della dose del farmaco che prolunga il QT o in caso di sovradosaggio di un farmaco che prolunga il QT.
Inoltre, risorse online affidabili di informazioni sui farmaci basate su prove come AzCERT/CredibleMeds Drug Lists, medscape drug interactions Checker, epocrates online interaction check e Drugs.com drug interactions checker possono facilitare i medici nella selezione dei farmaci per i pazienti psichiatrici. Una scelta oculata dei farmaci è fondamentale per evitare gravi esiti avversi.

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it