

Cardiotossicità dell'aloiperidolo

Le basi scientifiche delle disposizioni regolatorie

Introduzione

Tra gli antipsicotici di prima generazione, l'aloiperidolo rappresenta certamente uno dei farmaci più utilizzati per la gestione delle emergenze psichiatriche e per la terapia di mantenimento della schizofrenia¹. Diversi studi dimostrano l'efficacia clinica dell'aloiperidolo nel controllo dei sintomi positivi della schizofrenia, ma anche la sua scarsa azione sui sintomi negativi e cognitivi².

Il profilo di tollerabilità del farmaco è stato recentemente rivalutato a livello europeo alla luce di alcune evidenze di grave cardiotossicità. Il *Pharmacovigilance Working Party* (organo tecnico dell'Agenzia Europea dei Medicinali che ha competenza in materia di farmacovigilanza nei Paesi dell'Unione Europea) ha emanato un preciso atto regolatorio che è stato recepito a livello italiano attraverso una determinazione³ che prescrive indagini cardiologiche nei pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con aloiperidolo.

Questo articolo si propone di chiarire il razionale scientifico che è alla base del provvedimento regolatorio e di suggerire eventuali modalità alternative di comportamento prescrittivo.

Non v'è dubbio, infatti, che la criticità dell'atto regolatorio riguardi principalmente l'uso dell'aloiperidolo nel trattamento della psicosi acuta, che si configura generalmente con il quadro dell'agitazione psico-motoria, dell'aggressività e del rifiuto terapeutico, e che è pertanto incompatibile con l'esecuzione preliminare di indagini cardiologiche fondamentali come l'elettrocardiogramma (ECG).

Cardiotossicità dell'aloiperidolo

I risultati di *case report* e l'analisi sistematica della letteratura hanno permesso di chiarire la gravità e la natura di questo effetto tossico⁴⁻⁶: l'aloiperidolo determina un allungamento del tratto QT, la comparsa di torsioni di punta ed è associato a

casi di morte improvvisa^{5,7}. Questi eventi si osservano sia con la formulazione orale sia con quella endovenosa a dosaggi considerati terapeutici⁸⁻¹⁰, in pazienti schizofrenici e in quelli non psichiatrici^{7,11}. Tra i meccanismi molecolari suggeriti per spiegare gli effetti dell'aloiperidolo a livello cardiaco è stato proposto il blocco dei canali al K⁺ responsabili della corrente ripolarizzante IKR (*inward rectifier*) del potenziale d'azione cardiaco^{5,12}. In particolare, è stato osservato che l'aloiperidolo si comporta come un potente bloccante di questo canale (IC₅₀ < 0,1 μM), a differenza del sertindolo o della tioridazina, bloccanti del canale di moderata potenza (0,1 μM < IC₅₀ < 1 μM) o dei bloccanti a bassa potenza, come il propafenone (IC₅₀ < 1 μM)¹¹. Alcuni autori hanno proposto di classificare il rischio di cardiotossicità dell'aloiperidolo in rapporto ai valori basali dell'intervallo QT, analizzando anche altri fattori di rischio che possono intervenire nella patogenesi delle torsioni di punta^{13,14}.

Un attento monitoraggio del tratto QT attraverso l'ECG è pertanto fondamentale per tenere sotto controllo la cardiotossicità dell'aloiperidolo e programmare una sospensione del farmaco nel caso si osservino alterazioni del ritmo cardiaco. Nonostante i numerosi dati disponibili sulla cardiotossicità dell'aloiperidolo, questo farmaco continua ad essere usato nella pratica clinica, anche in ambienti extra-ospedalieri in cui

non è possibile monitorare attentamente i suoi effetti sull'intervallo QT e l'eventuale insorgenza di aritmie associate al prolungamento di tale intervallo.

“L'aloiperidolo determina un allungamento del tratto QT, la comparsa di torsioni di punta ed è associato a casi di morte improvvisa”

Treatmento delle psicosi acute

Il trattamento della fase acuta della schizofrenia e della fase maniacale del disturbo bipolare, in particolare la gestione dell'agitazione psicomotoria, dell'aggressività e dei sintomi psicotici, rappresenta uno dei momenti essenziali nella cura

delle psicosi sia per gli effetti che tale trattamento ha nel controllo dei sintomi produttivi sia per le ricadute (in termini di efficacia e tollerabilità) nella gestione a lungo termine del paziente. È importante, pertanto, pianificare la scelta del trattamento in rapporto al profilo di efficacia e tollerabilità del farmaco adottato.

L'aloiperidolo costituisce certamente un farmaco di riferimento nel trattamento delle psicosi acute^{15,16}. Viene spesso somministrato in emergenza per via intramuscolare e garantisce, a un dosaggio di 10-20 mg/die, un controllo dell'agitazione psicomotoria nell'arco di 30-60 minuti con una durata d'azione di circa 24 ore. Uno dei maggiori problemi associati all'uso di tale farmaco è l'insorgenza di sintomi extrapiramidali. Sebbene rara in fase acuta, l'insorgenza di acatisia può essere interpretata come mancata risposta al trattamento e spingere pertanto ad un aumento del dosaggio di aloiperidolo, con un eventuale peggioramento del quadro clinico. In diversi trial clinici, la combinazione di aloiperidolo con lorazepam è risultata più efficace rispetto ai due singoli farmaci e si è affermata progressivamente come strategia adottata nel trattamento delle emergenze psichiatriche^{17,18}. In caso di intossicazione alcolica non dovrebbero essere utilizzate le benzodiazepine e l'aloiperidolo dovrebbe essere considerato il trattamento di prima scelta¹⁶. In alternativa all'aloiperidolo, diversi autori suggeriscono la possibilità di utilizzare antipsicotici di seconda generazione quali risperidone e olanzapina (quest'ultima già disponibile in forma iniettabile in Italia), come è confermato dai dati che emergono dagli studi di confronto^{16,18-20}.

Diversi studi clinici sono stati condotti per confrontare l'efficacia degli antipsicotici di seconda generazione (risperidone, olanzapina e ziprasidone) con quella di aloiperidolo o lorazepam nel trattamento delle emergenze psichiatriche. Gli antipsicotici di seconda generazione sono risultati superiori all'aloiperidolo e al lorazepam in tre dei cinque studi condotti, mentre non si

“Il rischio di fenomeni cardiotossici da parte dell'aloiperidolo si riferisce soprattutto al suo uso ripetuto”

rilevava differenza nell'efficacia clinica tra aloiperidolo o lorazepam rispetto agli antipsicotici di seconda generazione negli altri studi^{18,21-23}. In tre degli studi suddetti, si osservava una minore incidenza di effetti extrapiramidali nei pazienti trattati con antipsicotici di seconda generazione rispetto ai pazienti trattati con aloiperidolo, ed un migliore profilo di tollerabilità a livello cardiaco²⁴.

Conclusioni

Le linee-guida per il trattamento delle emergenze psichiatriche, pubblicate nel 2005 dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), prevedono, oltre alla combinazione aloiperidolo/lorazepam, il possibile uso di antipsicotici di seconda generazione come olanzapina nel trattamento del paziente agitato, evitando in questo caso la somministrazione contemporanea di benzodiazepine.

Saranno comunque necessari nuovi studi per confrontare la combinazione aloiperidolo/lorazepam con le nuove formulazioni degli antipsicotici di seconda generazione e per meglio analizzare il profilo di efficacia e tollerabilità di queste due classi di farmaci e il loro impiego nel trattamento delle psicosi acute.

C'è infine da osservare che nella necessità di utilizzare l'aloiperidolo per il trattamento di una psicosi acuta, il medico può assumersi la responsabilità di somministrare il farmaco anche senza una preventiva valutazione della funzione cardiaca del paziente. Questa potrà essere eseguita in una seconda fase, successiva alla sedazione del paziente, nel caso in cui il medico ritenga opportuno mantenerlo in terapia con il farmaco. Infatti, il rischio di fenomeni cardiotossici da parte dell'aloiperidolo si riferisce soprattutto al suo uso ripetuto e non tanto a quello acuto. **bif**

Bibliografia

1. Menuck M, Voineskos G. Rapid parenteral treatment of acute psychosis. *Compr Psychiatry* 1981; 22: 351-61.
2. Kane JM, Freeman HL. Towards more effective antipsychotic treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 1994; 25: 22-31.
3. Determinazione del 28 febbraio 2007. G.U. serie generale n. 60 del 13/3/2007.
4. Fayer SA. Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 375-6.

5. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
6. Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 543-7.
7. Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 251-4.
8. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990; 98: 482-4.
9. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsades de pointes: three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995; 36: 541-9.
10. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 238-40.
11. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 128-32.
12. Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN. Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1098-106.
13. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* Fall 2003; 74: 291-306.
14. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 154-60.
15. Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001951.
16. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005; 65: 1207-22.
17. Foster S, Kessel J, Berman ME, et al. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 175-9.
18. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2003; 20: 339-46.
19. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 153-7.
20. Jones B, Taylor CC, Meehan K. The efficacy of a rapid-acting intramuscular formulation of olanzapine for positive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 2): 22-4.
21. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 933-41.
22. Wright P, Birkett M, David SR, et al. Double-blind, placebo controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1149-51.
23. Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo, in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 389-97.
24. Lindborg SR, Beasley CM, Alaka K, et al. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Res* 2001; 119: 113-23.

a proposito di... Rosiglitazone e rischio cardiovascolare

Un recente articolo pubblicato sul New England Journal of Medicine ha focalizzato l'interesse su un modesto incremento del rischio di insorgenza di patologie cardiache in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con rosiglitazone. Alcuni studi pubblicati nell'articolo includevano pazienti che non erano stati trattati secondo le indicazioni approvate in Europa.

Il rosiglitazone, approvato in Europa nel 2000, è stato da sempre controindicato in pazienti con una storia di insufficienza cardiaca. Sin dal momento della sua immissione in commercio, il Comitato scientifico europeo per i prodotti medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha posto il rosiglitazone sotto stretta sorveglianza per gli effetti cardiovascolari (insufficienza cardiaca ed altri disturbi cardiaci incluso l'infarto miocardico), e nel 2006 gli stampati dei medicinali contenenti questo principio attivo sono stati aggiornati con informazioni relative al rischio di eventi di ischemia cardiaca.

Si ricorda ai medici di rispettare le condizioni d'uso previste nelle informazioni del prodotto e ai pazienti di non interrompere la terapia e di rivolgersi al proprio medico curante.