

# PREVALENZA E TIPOLOGIA DI INTERAZIONI TRA FARMACI IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTURBI PSICHIATRICI OSPEDALIZZATI

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

## TAKE HOME MESSAGE

- La frequenza di interazioni tra farmaci mediate dal citocromo P450 (CYP) è considerevolmente alta in ambito psichiatrico;
- La sostituzione di alcuni inibitori/induttori del CYP potrebbe evitare numerose interazioni (DDIs);
- I medici dovrebbero cercare di prescrivere un più basso e appropriato numero di farmaci.

## INTRODUZIONE

I pazienti psichiatrici sono pazienti ad alto rischio di sviluppo di interazioni tra farmaci di natura farmacocinetica (DDIs - *drug-drug interactions*) [1]. La gravità di una DDI dipende dalla concentrazione plasmatica del farmaco interessato ("farmaco-vittima") e dal suo indice terapeutico [2]. La maggior parte degli antipsicotici somministrati per via orale va incontro a reazioni metaboliche di fase I catalizzate dagli enzimi del citocromo (CYP), presenti prevalentemente a livello epatico [3]. Alcuni di questi farmaci sono anche induttori o inibitori del CYP. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha classificato gli inibitori o induttori del CYP in forti, moderati e deboli sulla base di studi farmacocinetici, evidenziando i moderati e i forti come clinicamente rilevanti poiché responsabili di possibili interazioni in fase di metabolismo [4]. Le DDIs farmacocinetiche, infatti, coinvolgono principalmente il CYP e possono determinare concentrazioni plasmatiche di farmaco altamente variabili, superiori o inferiori alle dosi necessarie ad indurre un effetto terapeutico [2]. Evitare ed individuare le associazioni tra farmaci ad alto rischio potrebbe prevenire l'insorgenza di reazioni avverse prevedibili e garantire una farmacoterapia efficace [5]. Al fine di migliorare la sicurezza e l'efficacia del trattamento psicofarmacologico, i medici dovrebbero effettuare un'anamnesi precisa dei farmaci assunti dai pazienti, prescrivere dosaggi appropriati e più bassi [6] e, ove possibile, seguire le linee guida per il monitoraggio dei farmaci in psichiatria (TDM) [2].

## SCOPO

L'obiettivo del presente studio è indicare la prevalenza di combinazioni di farmaci inibitori o induttori dell'enzima CYP clinicamente rilevanti ("forti" o "moderati") con farmaci substrati preferenziali di questi enzimi ("farmaci vittima") in pazienti psichiatrici ospedalizzati.

## METODI

Questo studio retrospettivo longitudinale utilizza i dati di un grande studio di farmacovigilanza, “*Optimization of pharmacological treatment in hospitalized psychiatric patients study*” (studio numero 01VSF16009), ed è stato condotto in 10 ospedali psichiatrici in Germania (01/2017-12/2019). Oltre agli inibitori e agli induttori moderati e forti del CYP, sono stati inclusi nell’analisi anche il melperone e la levomepromazina [7, 8], riconosciuti come inibitori moderati del CYP2D6 e la perazina, quale inibitore forte del CYP1A2 [9]). Per identificare i *farmaci-vittima* per ciascuna isoforma del CYP sono state consultate le linee guida di consenso della Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) per il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) in psichiatria [2]. I *farmaci-vittima* non psicotropi sono stati riconosciuti dallo studio di Hiemke et al. [10].

## RISULTATI

**Tabella 1.** Caratteristiche dei pazienti psichiatrici ospedalizzati [11]

Numero di pazienti (n, %)	27396 (100.0)
Età media (anni ± SD, %)	47.3 ± 18.3 (100.0)
Età >64 anni (n, %)	4760 (17.4)
Genere femminile (n, %)	12495 (45.6)
Genere maschile (n, %)	14900 (54.4)
Diagnosi ICD-10 (n, %)	
F0	2058 (7.5)
F1	9131 (33.3)
F2	4195 (15.3)
F3	8331 (30.4)
F4	1604 (5.9)
F5	36 (0.1)
F6	1218 (4.4)
F7	184 (0.7)
F8	26 (0.1)
F9	46 (0.2)
G3	499 (1.8)
Altro	68 (0.2)
-Durata della degenza ospedaliera (mediana [IQR]) (giorni)	18.00 [9.00, 34.00]

Gli inibitori o gli induttori del CYP sono stati prescritti nel 14.4% (n=3946) dei casi come riportato nella Tabella 2. Gli inibitori maggiormente coinvolti nelle DDIs sono stati il melperone (inibitore moderato del CYP2D6), seguito dal bupropione (inibitore forte del CYP2D6), la duloxetina (inibitore moderato del CYP2D6), la levomepromazina (inibitore moderato del CYP2D6) e l'omeprazolo/esomeprazolo (inibitori moderati del CYP2C19). L'induttore del CYP frequentemente rilevato in combinazione con farmaci-vittima è stato la carbamazepina (induttore forte del CYP3A4 e induttore moderato del CYP2B6).

**Tabella 2.** Induttori e inibitori enzimatici del citocromo P450 clinicamente rilevanti e prescritti nella popolazione di studio [11]

INIBITORI	ENZIMA CYP CONVOLTO	PAZIENTI (n=27396) (n, %)	Frequenza di DDI (n, %)
Bupropione	2D6	795 (2.9)	331 (42)
Ciprofloxacina	1A2 3A4	275 (1.0)	223 (81)
Clometiazolo	2E1	941 (3.4)	20 (2)
Duloxetina	2D6	1324 (4.8)	587 (44)
Esomeprazolo	2C19	123 (0.4)	46 (37)
Fluoxetina	2D6 2C19	405 (1.5)	180 (44)
Levomepromazina	2D6	499 (1.8)	379 (76)
Melperone	2D6	2504 (9.1)	1288 (51)
Omeprazolo	2C19	507 (1.9)	235 (46)
Paroxetina	2D6	273 (1.0)	130 (48)
Perazina	1A2	910 (3.3)	156 (17)
Verapamil	3A4	103 (0.4)	81 (79)
<b>INDUTTORI</b>			
Carbamazepina	3A4	733 (2.7)	427 (58)

I *farmaci-vittima* maggiormente coinvolti nelle DDIs sono stati la venlafaxina, il risperidone e la promazina (Tabella 3). Nella popolazione di studio (n=27396) sono state rilevate 6297 combinazioni critiche di inibitori o induttori del CYP con i *farmaci-vittima*. Tra i pazienti, è stata rilevata una DDI dovuta all'assunzione di un inibitore o un induttore del CYP nel 43.6% dei casi. In particolare, è stata osservata una DDI mediata da un inibitore del CYP nel 42.2% (n = 3729) dei casi e da un induttore del CYP nel 58.5% (n = 485) dei casi. Le più frequenti (numero di casi ≥ 100) DDIs dovute alla combinazione di *farmaci-vittima* con

inibitori/induttori moderati o forti sono riportate nella Tabella 3. Le isoforme del CYP maggiormente coinvolte sono state il CYP2D6 (n=2735) e il CYP3A4 (n=394).

**Tabella 3.** Principali interazioni farmacocinetiche tra un farmaco vittima e un inibitore/induttore del CYP - pazienti psichiatrici ospedalizzati [11].

Farmaco vittima + inibitore/induttore CYP	Numero di casi	Evidenza	Conseguenza terapeutica
Risperidone + Melperone	571	Il melperone inibisce il metabolismo del risperidone, determinandone una variazione delle concentrazioni plasmatiche. Le conseguenze cliniche non sono ancora evidenti	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Pantoprazolo + Carbamazepina	208	Non clinicamente rilevante	Monitoraggio dell'effetto clinico del pantoprazolo
Metoprololo + Melperone	175	Nessuna	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Venlafaxina + Melperone	148	Il melperone inibisce il metabolismo della venlafaxina comportando un più alto rischio di ADR	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Aloperidolo + Levomepromazina	137	Nessuna	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Prometazina + Duloxetina	132	Nessuna	Monitoraggio delle ADR da prometazina
Aloperidolo + Melperone	128	Il melperone inibisce il metabolismo dell'alooperidolo comportando un più alto rischio di ADR.	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Risperidone + Duloxetina	117	La cosomministrazione di duloxetina non aumenta in modo significativo la concentrazione di risperidone. Le conseguenze cliniche non sono ancora evidenti	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Pantoprazolo + Ciprofloxacina	111	Nessuna	Monitoraggio delle ADR del pantoprazolo
Aripiprazolo + Melperone	105	Nessuna	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico
Risperidone + Levomepromazina	104	La levomepromazina inibisce il metabolismo del risperidone, determinandone un lento cambiamento delle concentrazioni plasmatiche. Le conseguenze cliniche non sono ancora evidenti.	Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio terapeutico

Quetiapina + Carbamazepina	103	Altamente rilevante dal punto di vista clinico perché questa interazione farmacologica può portare a concentrazioni plasmatiche di quetiapina non rilevabili in presenza di carbamazepina.	Si sconsiglia il co-trattamento con carbamazepina
----------------------------	-----	--	---

È stato rilevato che nei pazienti anziani di età  $\geq 65$  anni è prescritto un numero di inibitori o induttori del CYP più elevato rispetto al resto della popolazione. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i pazienti anziani spesso necessitano una politerapia [12]. Secondo quanto riportato [11], i pazienti con diagnosi F7 assumono più induttori rispetto ai pazienti con diagnosi F1, F4 o F6. Le persone con disturbi dello sviluppo/ritardo mentale (F7), infatti, manifestano spesse volte forme di epilessia [13], pertanto, una maggiore prescrizione di carbamazepina nel gruppo F7 potrebbe essere attesa. Inibitori del CYP sono stati anche prescritti ai pazienti con diagnosi F8 (campione esiguo, Tabella 1). Al contrario, nei pazienti con diagnosi di demenza o altre malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (F0/G3), anch'essi anziani, è stata riscontrata più frequentemente la prescrizione di un inibitore rispetto ai pazienti con diagnosi di F1-7. Nel presente studio sono stati calcolati i rapporti di probabilità di DDI farmacocinetica mediati dal CYP in relazione a diversi fattori, come la durata della degenza ospedaliera, il numero di comorbidità e le diagnosi. È stato osservato che il sesso femminile, il *clinical global impression score* (CGI), la permanenza in ospedale (nel caso di pazienti con morbidità psichiatrica grave o cronica) e il numero di patologie concomitanti pluri-trattate ha influito positivamente sul manifestarsi di una DDI CYP-mediata. Cure in *day hospital* o diagnosi di F1, F2 e F4 (che comportano l'assunzione di un basso numero di farmaci) sembrano ridurre la possibilità di insorgenza di DDIs. Le combinazioni di farmaci descritte conducono ad un aumento o ad una diminuzione clinicamente rilevante delle concentrazioni plasmatiche dei *farmaci-vittima* assunti in co-somministrazione, quindi ad un'insufficiente risposta farmacologica o allo sviluppo di ADR. Pertanto, la strategia migliore è evitare combinazioni rischiose o di cui non si hanno a disposizione prove cliniche.

**In conclusione**, per ridurre le interazioni farmacocinetiche prevedibili descritte è consigliabile:

- ✓ Sostituire il melperone con il pipamperone;
- ✓ Sostituire l'omeprazolo/esomeprazolo con il pantoprazolo;
- ✓ Sostituire la carbamazepina con il valproato o la lamotrigina;
- ✓ Sostituire la levomepromazina con antipsicotici di seconda generazione (es. risperidone) o pipamperone;
- ✓ Evitare antibiotici come ciprofloxacina, claritromicina o eritromicina. Possono costituire valide alternative la levofloxacina o l'azitromicina;
- ✓ Sostituire, se possibile, la duloxetina con la venlafaxina;
- ✓ Sostituire, se possibile, il bupropione con la venlafaxina o il citalopram.

È stato, infatti, stimato che queste sostituzioni eviterebbero il 61.5% delle DDIs rilevate in questo studio. Tuttavia, non tutte le DDIs andrebbero ugualmente evitate, ma misure necessarie vanno certamente adottate per le combinazioni risperidone/melperone o venlafaxina/melperone. Pertanto, quando si combinano farmaci che possono sviluppare un'interazione farmacologica, occorre condurre un monitoraggio terapeutico dei farmaci e, se necessario, eseguire un aggiustamento della dose. Bisogna considerare, altresì, l'indice terapeutico del *farmaco-vittima* per la stima del rischio.

## **LEGENDA**

F0	disturbi mentali organici anche sintomatici;
F1	disturbi mentali e comportamentali;
F2	disturbi schizofrenici e deliranti;
F3	disturbi affettivi dell'umore;
F4	disturbi nevrotici, da stress e somatoformi;
F5	sindromi comportamentali associate a disturbi fisiologici e fattori fisici;
F6	disturbi della personalità e del comportamento nelle persone adulte;
F7	ritardo mentale;
F8	disturbi dello sviluppo psicologico;
F9	disturbi comportamentali ed emotivi soliti nell'infanzia e nell'adolescenza;
G3	malattie demielinizzanti del SNC.

**3\***

## BIBLIOGRAFIA

1. de Leon, J.; Spina, E., Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder. *Current psychiatry reports* **2018**, 20, (3), 17.
2. Hiemke, C.; Bergemann, N.; Clement, H. W.; Conca, A.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckermann, G.; Egberts, K.; Gerlach, M.; Greiner, C.; Grunder, G.; Haen, E.; Havemann-Reinecke, U.; Hefner, G.; Helmer, R.; Janssen, G.; Jaquenoud, E.; Laux, G.; Messer, T.; Mossner, R.; Muller, M. J.; Paulzen, M.; Pfuhlmann, B.; Riederer, P.; Saria, A.; Schoppek, B.; Schoretsanitis, G.; Schwarz, M.; Gracia, M. S.; Stegmann, B.; Steimer, W.; Stingl, J. C.; Uhr, M.; Ulrich, S.; Unterecker, S.; Waschgl, R.; Zernig, G.; Zurek, G.; Baumann, P., Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* **2018**, 5, 9-62.
3. Gonzalez, F. J., The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacological reviews* **1988**, 40, (4), 243-88.
4. Hahn, M.; Reiff, J.; Hiemke, C.; Braus, D. F., [Drug-drug-interactions in psychiatry]. *Psychiatrische Praxis* **2013**, 40, 154-8.
5. Iuppa, C. A.; Nelson, L. A.; Elliott, E.; Sommi, R. W., Adverse drug reactions: a retrospective review of hospitalized patients at a state psychiatric hospital. *Hospital pharmacy* **2013**, 48, (11), 931-5.
6. Gupta, S.; Cahill, J. D., A Prescription for "Deprescribing" in Psychiatry. *Psychiatric services* **2016**, 67, 904-7.
7. Grozinger, M.; Dragicevic, A.; Hiemke, C.; Shams, M.; Muller, M. J.; Hartter, S., Melperone is an inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* **2003**, 36, (1), 3-6.
8. Mannheimer, B.; von Bahr, C.; Pettersson, H.; Eliasson, E., Impact of multiple inhibitors or substrates of cytochrome P450 2D6 on plasma risperidone levels in patients on polypharmacy. *Therapeutic drug monitoring* **2008**, 30, (5), 565-9.
9. Wójcikowski, J.; Pichard-Garcia, L.; Maurel, P.; Daniel, W. a. a. A., Perazine as a potent inhibitor of human CYP1A2 but not CYP3A4. *Polish journal of pharmacology* **2002**, 54, (4), 407-410.
10. Hiemke, C.; Eckermann, G., „Kombinationstherapie/Polypharmazie,“. *Arzneimitteltherapie* **2014**, 32, 12.
11. Hefner, G.; Wolff, J.; Hahn, M.; Hiemke, C.; Toto, S.; Roll, S. C.; Messer, T.; Klimke, A., Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients. *Journal of neural transmission* **2020**, 127, (8), 1185-1198.
12. Fulton, M. M.; Allen, E. R., Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* **2005**, 17, (4), 123-32.
13. Matson, J. L.; Luke, M. A.; Mayville, S. B., The effects of antiepileptic medications on the social skills of individuals with mental retardation. *Research in developmental disabilities* **2004**, 25, (2), 219-28.