

Insufficienza epatica acuta da quetiapina

a cura di Rosamaria Macrì, Alessandra Russo, Giovanni Polimeni

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino Di Messina

** borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"*

La **quetiapina** è un farmaco antipsicotico atipico indicato per:

- il trattamento dei sintomi della schizofrenia;
- il trattamento degli episodi maniaco-depressivi associati ai disturbi bipolari.

La formulazione a rilascio prolungato è indicata, inoltre, nel trattamento dei sintomi dei disordini depressivi maggiori, nei pazienti in cui i farmaci antidepressivi approvati attualmente disponibili hanno fallito per mancanza di efficacia o di tollerabilità.

La quetiapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico.

Fra le reazioni avverse (ADR) causate dal farmaco sono descritti casi di **insufficienza epatica acuta**. Tale ADR è definita come lo sviluppo di un danno epatico acuto di grado severo, associato ad un tempo di protrombina prolungato ($INR \geq 1,5$) e ad un alterato stato mentale di qualsiasi grado, che insorge dopo meno di 26 settimane dall'esordio della patologia in pazienti senza una preesistente cirrosi.

Fino al 30 settembre 2013, l'Health Canada ha ricevuto 3 segnalazioni di insufficienza epatica correlata all'utilizzo di quetiapina, di cui uno è stato pubblicato in letteratura, mentre 2 casi non sono stati pubblicati, in quanto 1 non era valutabile a causa delle informazioni limitate e l'altro era considerato inapplicabile perchè riguardava un'overdose di paracetamolo.

In letteratura, sono riportati altri due casi internazionali di sospetta insufficienza epatica associata all'utilizzo di quetiapina. Il nesso temporale fra l'inizio del trattamento con il farmaco e l'insorgenza dei sintomi, la mancanza di cause alternative, l'esistenza di una relazione causale fra l'utilizzo di quetiapina e l'insorgenza di insufficienza epatica acuta nei tre casi pubblicati rendono il rapporto causa-effetto "probabile".

Nei due casi internazionali pubblicati in letteratura l'esito è stato fatale, mentre nel caso canadese, le condizioni del paziente sono migliorate in seguito alla sospensione del farmaco. Il meccanismo esatto di tale reazione avversa non è chiaro.

Si ricorda che questo tipo di reazione avversa può essere sottodiagnosticata e sottoripportata. Pertanto, si invitano tutti gli operatori sanitari a segnalare tutti i casi di insufficienza epatica che sospettano potenzialmente correlati all'utilizzo di quetiapina.

Tabella. Sintesi dei 3 casi pubblicati (1 canadese e 2 internazionali) di insufficienza epatica acuta associata all'utilizzo di quetiapina

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Età/sexo	59/F	58/F	77/F
Dosaggio	Non specificato	100 mg/die	12,5 mg BID
Indicazione riportata	Allucinazioni	Non specificata (il paziente aveva una storia di disordini bipolari)	Agitazione ed insonnia severa
Durata d'uso	6 settimane	1 mese	9 giorni
Patologie concomitanti	Malattia di Parkinson	Diabete mellito, ipertensione, ipotiroidismo, pancreatite da calcoli biliari per cui la paziente aveva subito una precedente colecistectomia	Nessuna patologia concomitante documentata
Farmaci concomitanti	Carbidopa-levodopa, oxazepam, pramipexolo	Metformina, ramipril, litio, terapia tiroidea sostitutiva	Nessun farmaco concomitante
Esito	Guarigione	Decesso	Decesso

Questi dati non possono essere utilizzati per determinare l'incidenza di tale reazione avversa in quanto essa è sottosegnalata. Inoltre non è stato preso in considerazione il numero di pazienti esposti a tale trattamento dal momento della commercializzazione del farmaco.

Fonti bibliografiche:

- Canadian Adverse Reaction Newsletter 2014; 24 (2): 2-3. Link: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.pdf
- Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Drug Saf 2007; 30: 277-94.
- Al Mutairi F, et al. Fulminant hepatic failure in association with quetiapine: A case report. J Med Case Rep 2012; 6: 418.
- El Hajj I, et al. Subfulminant liver failure associated with quetiapine. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1415-8.
- Naharci MI, et al. Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low-dose quetiapine. Am J Psychiatry 2011; 168: 212-3.