

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

MONITORAGGIO

CLOZAPINA ED INFARTO INTESTINALE

Nella banca dati GIF sono presenti 2 segnalazioni di infarto intestinale da clozapina provenienti dalla Sicilia e riguardanti una donna ed un uomo, entrambi di 45 anni, che assumevano il farmaco da alcuni anni per disturbi psicotici resistenti.

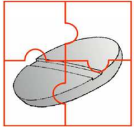
Nel primo caso la diagnosi riportata come reazione avversa era l'infarto intestinale, di cui non veniva specificata l'origine e che ha causato la morte della paziente. La donna assumeva in concomitanza valproato, biperidene, ramipril, bisoprololo. Nel secondo caso, la necrosi intestinale è stata successiva a megacolon tossico, risultante in un intervento chirurgico. Il paziente assumeva contemporaneamente venlafaxina.

È noto che gli antipsicotici possono causare disturbi della peristalsi intestinale come stipsi, occlusione intestinale, fecaloma o ileo paralitico. In rari casi questi episodi sono risultati fatali. Questi eventi avversi sono stati evidenziati soprattutto in pazienti trattati con fenotiazine o clozapina. Inizialmente, la stipsi da clozapina veniva considerata come una reazione avversa frequente, ma di minore entità. Tuttavia, a partire dal 2007, alcune agenzie regolatorie hanno pubblicato alcuni avvisi in cui si dichiarava che, dall'analisi delle segnalazioni pervenute, la stipsi era associata agli effetti gravi sopradescritti [1,2]. Si evidenziava inoltre una sottosegnalazione delle complicanze gravi, quali colite ischemica e necrosi intestinale.

Si ritiene che uno dei meccanismi fisiopatologici di queste complicanze sia rappresentato dall'azione anticolinergica periferica della clozapina e di altri antipsicotici, che determina una riduzione della peristalsi intestinale. Tuttavia, di recente sono state avanzate altre ipotesi [3-6], come l'azione degli antipsicotici su dopamina o serotonina.

L'azione della clozapina sulla dismotilità gastrointestinale può essere esacerbata dalla concomitante assunzione di farmaci anticolinergici ed antidepressivi triciclici e può essere più pronunciata nei pazienti anziani. Nei casi descritti nella banca dati GIF si evidenzia infatti l'uso concomitante di biperidene, farmaco antiparkinson con note proprietà anticolinergiche e, nell'altro caso, di venlafaxina, che ha talvolta causato effetti clinici simil-anticolinergici [7].

Sarebbe necessario informare i medici sull'importanza di monitorare la funzione digestiva nei pazienti trattati con clozapina, prestando attenzione all'insorgenza di sintomi poco specifici come dolore addominale associato a vomito e/o diarrea, alla cosomministrazione di altri farmaci che possono indurre stipsi (soprattutto farmaci con proprietà anticolinergiche) e ad altri fattori di rischio, quali precedenti colonpatie od interventi chirurgici all'addome inferiore.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Bibliografia

1. Clozapine: Fatal 'constipation' more common than fatal agranulocytosis. PM Ellis, et al. Prescriber Update 2007;28(1):7. Disponibile su: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/clozGI.html>
2. Colites ischémiques et nécroses intestinales sous antipsychotiques. AFSSAPS, Département de pharmacovigilance. Vigilances - Bulletin de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé 2009;44:3.
3. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. Dome P, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31:557-60.
4. Ischaemic and neuroleptics. A retrospective study in a psychiatric hospital and a new physiopathology hypothesis. Peyro Saint-Paul L et al. Fundamental Clin Pharmacol 2007;21:57.
5. Physiological Modulation of Intestinal Motility by Enteric Dopaminergic Neurons and the D2 Receptor: Analysis of Dopamine Receptor Expression, Location, Development, and Function in Wild-Type and Knock-Out Mice. Shan Li Z et al. J Neurosci 2006;26:2798-807.
6. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. Palmer S et al. J Clin Psychiatry 2008;69:759-68.
7. Anticholinergic-type effects following a pediatric venlafaxine overdose. Miller T, et al. Clin Toxicol (Phila). 2008;46(4):338-9.