

SICUREZZA DELL'USO DELLA CLOZAPINA IN GRAVIDANZA: UN'ANALISI DEI DATI DI FARMACOVIGILANZA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- La clozapina è un farmaco antipsicotico di nuova generazione, tra i più prescritti nei pazienti con schizofrenia refrattaria al trattamento;
- Sono ancora pochi, tuttavia, gli studi riguardo la sicurezza di tale farmaco in gravidanza;
- Dall'analisi del Vigibase non è stata rilevata una maggiore incidenza di reazioni avverse, correlate all'uso della clozapina in gravidanza, rispetto all'esposizione ad altri antipsicotici.

INTRODUZIONE

La clozapina (CLZ) è un farmaco antipsicotico di nuova generazione tra i più prescritti proprio perché attualmente è l'unico farmaco che ha dimostrato di essere efficace nei pazienti con schizofrenia refrattaria al trattamento (1-7). Sebbene la maggior parte dei soggetti che ne fanno uso risultino essere donne in età fertile (8), ad oggi non esistono dati a sufficienza riguardo la sicurezza di tale farmaco in gravidanza. A tale scopo uno studio (9), pubblicato ad aprile del 2020 su *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, ha confrontato la frequenza di reazioni avverse (ADRs), a seguito dell'uso di CLZ durante la gravidanza, rispetto ad altri antipsicotici (OAP), avendo esaminato i dati riportati nel database globale dell'OMS (VigiBase) (10).

METODI

Sono stati inclusi nello studio tutti i dati relativi alle ADRs registrate nel VigiBase, dal 1968 fino a gennaio 2018, relative a bambini di età inferiore a 2 anni e donne di età compresa tra 12 e 45 anni, che avevano fatto uso di almeno un antipsicotico (classe ATC N05A) durante la gravidanza. In particolare, è stato utilizzato un approccio "caso / non caso" per valutare l'associazione tra le ADRs e l'esposizione a CLZ in gravidanza. Nello specifico, sono stati considerati i fattori di rischio legati a gravidanza, travaglio e complicanze del parto. Inoltre, sono stati presi in esame l'incidenza di interruzione della gravidanza e rischio di aborto spontaneo, i disturbi fetali e neonatali e, infine, la presenza di malattie congenite, familiari e genetiche.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Tra le ADRs segnalate 42.236 sono state correlate all'uso di CLZ, mentre 170.710 all'uso di altri OAP. Nello specifico tra le ADRs rilevate a seguito del trattamento con CLZ, le principali sono state leucopenia, neutropenia, tachicardia e granulocitopenia; quelle correlate, invece, all'uso di altri OAP sono stati disturbi extrapiramidali, sonnolenza, distonia, tremore, peso aumentato, tentato suicidio, diabete mellito e insonnia. Le ADRs che hanno determinato problematiche in gravidanza sono state 494 a seguito dell'esposizione a CLZ, mentre 4645 correlate all'esposizione ad altri OAP. Tuttavia, non è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra esposizione a clozapina e complicanze del parto, interruzione della gravidanza e rischio di aborto spontaneo, con disturbi fetali e neonatali e con presenza di malattie congenite, familiari e genetiche. In particolare, in quest'ultima categoria le principali ADRs, segnalate a seguito dell'uso di CLZ, sono stati i difetti del setto ventricolare e del setto interatriale. Inoltre, i difetti del setto interatriale sono stati riscontrati con una maggiore frequenza dopo l'esposizione a OAP. Tali dati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

Tabella 1. ADR correlate a presenza di malattie congenite, familiari e genetiche				
Evento Avverso	CLZ (n°)	OAP (n°)	ROR	95% CI
Difetto del setto interatriale	8	75	0.43	0.21-0.89
Anomalie congenite	7	39	0.73	0.32-1.62
Difetto del setto ventricolare	6	42	0.58	0.25-1.36
Dismorfismo	4	18	0.90	0.30-2.65
Criptorchidismo	3	9	1.35	0.36-4.98
Pervietà del dotto arterioso	3	14	0.87	0.25-3.01
Malattia di Huntington	2	2	4.04	0.57-28.70
Malformazione congenita del piede	2	6	1.35	0.27-6.68
Microcefalia	2	8	1.01	0.21-4.76
Anemia falciforme	2	2	4.04	0.57-28.69
Labbro leporino	2	24	0.34	0.08-1.43
Ipoplasia dell'aorta	2	1	8.08	0.73-89.16
Malformazioni vascolari	2	2	4.04	0.57-28.70
Anormali palmari / plantari	1	1	4.04	0.25-64.62
Ipoplasia polmonare	1	2	2.02	0.18-22.29
Ipospadi	1	16	0.25	0.03-1.90
Aplasia renale	1	4	1.01	0.11-9.04

Idrocefalo congenito	1	1	4.04	0.25-64.62
Nistagmo congenito	1	2	2.02	0.18-22.29
Malformazioni congenite della mano	1	10	0.40	0.05-3.16
Anomalie muscolo-scheletriche congenite	1	15	0.27	0.04-2.04
Porfiria	1	3	1.35	0.14-12.95
Atresia anale	1	3	1.35	0.14-12.95
Gastroschisi	1	2	2.02	0.18-22.29
Malformazioni gastrointestinali	1	4	1.01	0.11-9.04
Daltonismo	1	3	1.35	0.14-12.95
Malformazioni dell'orecchio	1	10	0.40	0.05-3.16
Trisomia 21	1	9	0.45	0.06-3.55
Cardiopatie congenite	1	23	0.18	0.02-1.30
Difetto del setto atrioventricolare	1	1	4.04	0.25-64.62
Coartazione dell'aorta	1	1	1.01	0.11-9.04

CONCLUSIONI

Dall'analisi del Vigibase non è stata dunque rilevata una maggiore incidenza di ADRs, correlate all'uso di CLZ in gravidanza, rispetto all'esposizione ad altri OAP, fattore che potrebbe essere dovuto al minore utilizzo della CLZ in gravidanza rispetto agli altri antipsicotici. Inoltre, in Vigibase non è presente, la suddivisione fra donne adulte (età 18-45 anni) e donne adolescenti (età 12-18 anni), e la correzione per eventuali fattori confondenti quali dieta, fumo ed abuso di alcol e droghe, elementi che avrebbero potuto fornire informazioni più dettagliate riguardo l'uso del farmaco in gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Patel M, Bishara D, Jayakumar S, et al. Quality of prescribing for schizophrenia: evidence from a national audit in England and Wales *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(4):499-509.
2. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatr Serv.* 2014;65(2):186-192. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300180>.
3. Schneider C, Papachristou E, Wimberley T, et al. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: a nationwide populationbased study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):857-863.
4. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, et al. Two distinct patterns of treatmentresistance: clinical predictors of treatment resistance in firstepisode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med.* 2016;46 (15):3231-3240.
5. Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(5):290-295.
6. Bogers JPAM, Schulte PFJ, Van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Clozapine underutilization in the treatment of schizophrenia: how can clozapine prescription rates be improved? *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36: 109-111.
7. Forrester T, Siskind D, Winckel K, Wheeler A, Hollingworth S. Increasing clozapine dispensing trends in Queensland, Australia 2004-2013. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(4-5):164-169.
8. National Health Care Institute, The Netherlands. The drug information system of National Health Care Institute. <http://www.gipdatabank.nl>. October 2019. Accessed February 27, 2020.
9. Beex-Oosterhuis MM, Samb A, Heerdink ER, et al. Safety of clozapine use during pregnancy: Analysis of international pharmacovigilance data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:725–735.
10. Lindquist M. Vigibase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J.* 2008; 42:409-419.