



Aumento della clozapinemia concomitante all'assunzione di doxiciclina: un caso clinico

Landi P., Fiaccadori V., Gambini F., Podavini F.

*Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali,
Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

In questo lavoro ci proponiamo di presentare il caso del paziente S.C., di 27 anni, affetto da disturbo di schizofrenia paranoide, giunto alla nostra osservazione nel Novembre 2007.

La sua anamnesi premorbose rivela la presenza di un disturbo di personalità schizoide, ritiro sociale, abulia, anedonia presenti fin dall'adolescenza. L'esordio del quadro psicopatologico si fa risalire al 1997, quando il paziente ha 25 anni, con episodi di arresto psicomotorio, fughe dissociative ed aggressività. Ricoverato presso l'SPDC di Gravina manifesta una sintomatologia produttiva caratterizzata da deliri mistici, di veneficio, allucinazioni visive e uditive (voci colloquianti); viene, quindi, impostata, terapia con Aloperidolo + Clorpromazina. Negli anni successivi assume la terapia senza regolarità e falliscono i ripetuti tentativi di inserimento presso Centri Diurni.

Nel Novembre 2007 viene impostata terapia antipsicotica con Risperidone, poi sostituito con Aripirazolo in monoterapia (senza un significativo miglioramento). Nel dicembre 2007, infine, comincia terapia con Clozapina con un dosaggio di 125 mg/die per arrivare a 400 mg/die dopo 14 giorni.

La Clozapina è un antipsicotico atipico, la cui indicazione terapeutica è limitata ai casi di schizofrenia resistente. Durante la terapia con Clozapina comincia ad assumere una tetraciclina (Doxiciclina 100 mg per os), prescritta per un problema di acne cistica. Nell'arco di pochi giorni il paziente presenta livelli di clozapinemia (1270 ng/ml) molto superiori al range terapeutico (100-600 ng/ml). Come noto, la clozapina viene metabolizzata a livello epatico, in particolar modo dal citocromo CYP1A2 e sono note alcune interazioni con farmaci antibatterici: eritromicina e ciprofloxacina ne aumentano la concentrazione plasmatica, mentre la rifampicina la riduce. Non sono riportati, però, in letteratura, dati sulle possibili interazioni con le tetracicline.

L'analisi di questo caso suggerisce una possibile interazione farmacocinetica tra antipsicotici atipici e tetracicline, probabilmente legata a competizione dei due farmaci a livello del metabolismo epatico, prospettando la possibilità di studi osservazionali su ampie casistiche.

CASO CLINICO

Il paziente S.C., di 37 anni, presenta una diagnosi di schizofrenia paranoide.

Il suo sviluppo psicomotorio risulta apparentemente nella norma.

L'esordio della sua patologia risale al periodo adolescenziale, in cui il paziente ha manifestato anomalie del comportamento con ritiro sociale, abulia, anedonia e probabile abuso di sostanze (non documentato con certezza).

All'età di 25 anni, durante una manifestazione sportiva, il paziente si rendono evidenti gravi turbe del comportamento con aggressività, fuga dissociativa e arresto psicomotorio. Viene così ricoverato presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura della sua città, dove emerge la sintomatologia produttiva, contraddistinta da allucinazioni visive e uditive (voci colloquianti) e deliri di veneficio e mistici (visione del diavolo e sensazione di essere impossessato dal male). Viene impostata a questo punto una terapia antipsicotica con Aloperidolo e Clorpromazina, terapia che mantiene nei mesi successivi fino all'autosospensione due anni dopo.

All'età di 35 anni, a seguito del trasferimento del paziente e dei suoi familiari in un'altra città, S.C. viene preso in carico dal Centro Psicosociale locale, dove lo specialista imposta terapia antipsicotica con Risperidone, sostituito poi con Aripiprazolo, senza benefici apparenti.

Data la scarsa efficacia delle precedenti cure, nello stesso anno, si decide per la somministrazione di Clozapina, con aggiustamenti posologici in corso di titolazione a causa della tendenza del paziente ad accumularla a livello ematico, come dimostrato dall'insorgenza di importanti effetti collaterali, quali leucocitosi con ipereosinofilia e tachicardia con sbalzi pressori di moderata entità (effetti collaterali del farmaco già documentati in letteratura) poi normalizzatisi spontaneamente. Dopo vari monitoraggi si è giunti ad una posologia di 250 mg/die. Nello stesso periodo, il paziente inizia ad assumere terapia antibiotica a base di Doxiciolina (100 mg/die per os) in seguito all'insorgenza di acne cistica al dorso. A distanza di qualche giorno dall'inizio dell'assunzione dell'antibiotico, si verifica uno *spike* nei livelli ematici di Clozapina di 1270 ng/ml (valori normali: 100-600 ng/ml), manifestazione collaterale non riportata in letteratura.

La terapia antibiotica viene quindi sospesa per il sospetto che in interferisca con il metabolismo epatico della Clozapina, determinandone l'accumulo. In sostituzione della Doxiciclina si decide per terapia topica con Tretinoina.

DISCUSSIONE

La clozapina è una dibenzodiazepina appartenente al gruppo degli antipsicotici atipici, utilizzata per il trattamento dei pazienti schizofrenici e schizoaffettivi che non rispondono ai trattamenti tradizionali. L'assorbimento della clozapina dopo la somministrazione per via orale è del 90-95% e non viene modificato dall'assunzione di cibo. Il farmaco viene metabolizzato dal sistema del citocromo P-450 a livello epatico preferenzialmente dal CYP-3A4 e dal CYP-1A2 e in una piccola percentuale dal CYP-2D6. Nella maggior parte della popolazione il metabolismo della clozapina risulta *esteso* rispetto ad una piccola parte di popolazione che presenta un metabolismo ridotto con conseguente accumulo del farmaco. Il metabolismo ridotto è generalmente determinato dalla presenza nel paziente di un tratto autosomico recessivo (mutazione o delezione di entrambi gli alleli). Per alcuni enzimi, come il CYP-2D6, una piccola proporzione della popolazione presenta un metabolismo ultra-esteso responsabile di basse concentrazioni plasmatiche del farmaco alle posologie standard. L'uso contemporaneo di altri farmaci può influenzare il metabolismo della clozapina: per esempio l'isoenzima CYP-1A2 è fortemente inibito dalla fluvoxamina, il CYP-3A3/4 è indotto dalla carbamazepina, di conseguenza la fluvoxamina aumenta la concentrazione della clozapina, la carbamazepina la riduce. Alcuni fattori ambientali e le malattie fisiche quali epatopatie e infiammazione determinano incrementi

dei livelli plasmatici della clozapina. L'assunzione di nicotina (induttore del CYP-1A2) determina la riduzione dei livelli plasmatici del farmaco mentre l'assunzione di caffeina (inibitore del CYP-1A2) determina incrementi della concentrazione della clozapina. Non sono documentati invece in letteratura casi di interferenza tra quest'ultima e antibiotici della classe delle tetracicline. La doxiciclina è una tetraciclina, la cui azione antibatterica si esplica attraverso il legame con la sub unità ribosomiale 30S con inibizione della sintesi proteica. Il suo metabolismo avviene a livello epatico secondo meccanismi complessi e non ancora del tutto chiariti. Pur non essendo disponibili dati in letteratura sulla interazione tra antipsicotici atipici e tetracicline, l'analisi di questo caso suggerisce una potenziale interferenza farmacocinetica tra clozapina e doxiciclina probabilmente legata alla competizione dei due farmaci nel metabolismo epatico, prospettando la possibilità di studi osservazionali su ampie casistiche.

RIASSUNTO

In questo lavoro abbiamo presentato il caso di un paziente di 37 anni affetto da schizofrenia paranoide in cui le terapie farmacologiche con antipsicotici sia tipici che atipici si sono rivelate inefficaci. A causa della scarsa risposta alle precedenti terapie, si è decisa la somministrazione di Clozapina, che è un antipsicotico atipico, la cui indicazione terapeutica è limitata ai casi di schizofrenia resistente. Durante la terapia con Clozapina comincia ad assumere una tetraciclina (Doxiciclina 100 mg x os), prescritta per un problema di acne cistica. Nell'arco di pochi giorni il paziente presenta livelli di clozapinemia (1270 ng/ml) molto superiori al range terapeutico (100-600 ng/ml). Come noto, la clozapina viene metabolizzata a livello epatico, in

particolar modo dal citocromo CYP1A2 e sono note alcune interazioni con farmaci antibatterici: eritromicina e ciprofloxacina ne aumentano la concentrazione plasmatica, mentre la rifampicina la riduce. Non sono riportati, però, in letteratura, dati sulle possibili interazioni con le tetracicline. L'analisi di questo caso suggerisce una possibile interazione farmacocinetica tra antipsicotici atipici e tetracicline, probabilmente legata a competizione dei due farmaci a livello del metabolismo epatico, prospettando la possibilità di studi osservazionali su ampie casistiche.

SUMMARY

This work focuses on a case of paranoid schizophrenia in a 37 year old male; all antipsychotic drugs (typics and atypics) tried were ineffective, so we decided the administration of Clozapine which is an atypic antipsychotic drug specific for resistant schizophrenia forms. The patient was contemporary treated with Doxycyclin (a Tetracyclin antibiotic) because of a skin infection. The Doxycyclin determined a spike in Clozapine blood levels. This finding suggest an hepatic interaction between the two drugs, even if this is not yet available in literature. It will be possible to study this topic in other psychiatric cases.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenwood-Smith C, Lubman DI et al. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *Journal of Psychopharmacology* 2003
2. Hasegawa M, Cola PA et al. Plasma Clozapine and desmethylclozapine levels in clozapineinduced agranulocytosis. *Neuropsychopharmacology* 1994
3. Khan AY, Preskorn SH. Examining Concentration-Dependent Toxicity of Clozapine: Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of Psychiatric Practice* 2005

4. Perry PJ, Miller DD et al. Clozapine and Norclozapine Plasma Concentration and Clinical Response of Treatment-Refractory Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 1991
5. Potkin SG, Bera R et al. Plasma Clozapine Concentrations Predict Clinical Response in Treatment-resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994

