



Newsletter numero 110 del 15.10.2012

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Utilizzo del tiotropio nell'asma non controllata con la combinazione terapeutica standard: uno studio randomizzato e placebo-controllato
- Confronto retrospettivo delle sequenze triple delle terapie nel carcinoma renale metastatico
- Risultati ad un anno dall'esposizione prenatale a MDMA e ad altre droghe ricreative
- Metanalisi degli eventi avversi gravi riportati con exenatide e liraglutide: pancreatite acuta e cancro
- Somministrazione di Trastuzumab* per via sottocutanea vs endovenosa nel trattamento neoadiuvante di donne con neoplasia mammaria HER2+, stadio I-III (studio Hannah): trial clinico randomizzato, in aperto, multicentrico, di fase III
- *Outcome* cardiovascolari in pazienti ipertesi: comparazione tra utilizzo di una monoterapia farmacologica rispetto alla terapia di combinazione
- L'influenza dei mass media e degli avvisi di sicurezza delle Agenzie Regolatorie sull'uso degli antidepressivi in Olanda e Regno Unito: risultati di un'analisi a 10 anni
- Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici

Utilizzo del tiotropio nell'asma non controllata con la combinazione terapeutica standard: uno studio randomizzato e placebo-controllato

A cura della dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

Buona parte dei pazienti asmatici trova difficoltà nella gestione della malattia e incorre in frequenti crisi ed esacerbazioni, nonostante l'utilizzo dei farmaci tradizionali come i glucocorticoidi per via inalatoria o i beta agonisti a lunga durata d'azione (LABA). Un'opportunità per meglio controllare il decorso della malattia potrebbe essere rappresentata dall'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione. Il broncodilatatore proposto in questi studi è il tiotropio, un anticolinergico a lunga durata d'azione, ad oggi approvato per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ma non per la terapia dell'asma. L'efficacia del tiotropio in aggiunta ai trattamenti standard è già stata mostrata in tre studi indipendenti della durata di 8-16 settimane; tuttavia non esistono ancora studi sufficientemente lunghi e dettagliati da permettere la valutazione di *endpoint* chiave quali, ad esempio, la frequenza delle esacerbazioni.

L'obiettivo di questi studi è stato quello di verificare l'efficacia del tiotropio, in aggiunta ai glucocorticoidi per via inalatoria e ai LABA, nella gestione dell'asma difficilmente controllabile.

Si tratta di due studi, PrimoTinA-asthma 1 (studio 1) e PrimoThinA-asthma 2 (studio 2), randomizzati, in doppio cieco e placebo-controllati, a gruppi paralleli e condotti per un periodo di 48 settimane, nei quali sono state valutate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di tiotropio erogato mediante un inalatore (*soft-mist inhaler*) verso placebo. Gli studi sono stati condotti tra ottobre 2008 e luglio 2011 in 15 Stati. I criteri di inclusione dello studio erano i seguenti: età compresa fra 18 e 75 anni, con una storia pregressa di asma di almeno 5 anni e che sia stata diagnosticata prima dell'età di 40 anni; un punteggio di almeno 1,5 sulla scala ACQ-7*; un FEV₁ ≤80% ed una FVC ≤70% 30 minuti dopo l'inalazione di quattro erogazioni di 100 µg di salbutamolo o di 90 µg di albuterolo alla visita di screening, indipendentemente dalla terapia con glucocorticoidi per via inalatoria (ICS) (≥800 µg di budesonide o di un farmaco equivalente) e LABA. I pazienti dovevano aver avuto almeno una riacutizzazione nell'anno precedente, trattata con glucocorticoidi per via sistemica, non essere mai stati fumatori od avere una storia pregressa di fumo di meno di 10 pacchetti l'anno, senza aver fumato durante tutto l'anno precedente il reclutamento. I principali criteri di esclusione sono stati un diagnosi pregressa di BPCO, comorbidità per malattie gravi e l'uso concomitante di broncodilatatori anticolinergici.

I pazienti sono stati randomizzati a due inalazioni giornaliere (da 2,5 µg ciascuna) di tiotropio o placebo mediante un inalatore, in aggiunta alla comune terapia di mantenimento, rappresentata da ICS ad alte dosi e LABA. Come terapia di mantenimento era anche consentito l'uso di teofillina a lento rilascio, di antagonisti dei recettori dei leucotrieni, di anticorpi anti IgE e di glucocorticoidi per via orale (≥5 mg/die), purché fosse una terapia stabile da almeno 4 settimane prima dell'arruolamento e mantenuta per la durata dello studio.

Gli *outcome* primari dello studio erano il FEV₁ di picco (rilevato dopo 3 ore dalla somministrazione) il FEV₁ di valle, rilevato dopo 24 ore dalla somministrazione (entrambi valutati rispetto al FEV₁ basale misurato al momento della randomizzazione) e il tempo intercorso prima del verificarsi di un'esacerbazione. Tutti questi parametri venivano valutati dopo 24 settimane di trattamento. Gli *outcome* secondari comprendevano FEV₁ di picco, FEV₁ di valle e FVC misurate ad ogni visita (complessivamente 9 visite) e il tempo trascorso prima dell'aggravarsi del quadro sintomatologico o del verificarsi di una esacerbazione; i punteggi sulla scala ACQ-7 e sul questionario AQLQ**.

Dei 1.335 pazienti inizialmente reclutati, 912 sono stati ritenuti eleggibili e sottoposti a randomizzazione. Hanno completato lo studio un totale di 409 pazienti trattati con tiotropio (211 nello studio 1 e 198 nello studio 2) e 405 pazienti che hanno ricevuto placebo (202 nello studio 1 e 203 nello studio 2). Le caratteristiche basali erano simili nei due studi e ben bilanciate tra i due gruppi di studio. L'età media dei pazienti era di 53 anni. I farmaci utilizzati dai pazienti al momento della randomizzazione erano glucocorticoidi per via inalatoria, LABA ed eventuali trattamenti aggiuntivi approvati dal protocollo; i suddetti trattamenti sono stati utilizzati durante tutto il periodo dello studio. La sintomatologia ostruttiva è stata significativamente ridotta con l'aggiunta di tiotropio, rispetto all'aggiunta di placebo. A 24

settimane, la variazione media (\pm SE) del FEV₁ dal basale è stata maggiore con tiotropio rispetto al placebo nei due studi, con una differenza di 86 ± 34 ml nello studio 1 ($p = 0,01$) e 154 ± 32 ml nello studio 2 ($p < 0,001$). Anche il FEV₁ di valle risultava migliorato in entrambi gli studi rispetto al placebo con una differenza di 88 ± 31 ml ($p = 0,01$) e 111 ± 30 ml ($p < 0,001$), rispettivamente. L'aggiunta di tiotropio ritardava anche la comparsa della prima della esacerbazione severa (282 giorni vs 226 giorni), con una riduzione complessiva del 21% del rischio di riacutizzazione grave (HR 0,79, $p = 0,03$). Non si sono verificati decessi e gli eventi avversi erano simili nei due gruppi.

Per quanto riguarda gli *outcome* secondari, nei punteggi sulla ACQ-7, alla 24^a settimana di trattamento, la differenza media nei punteggi tra il gruppo tiotropio e il gruppo placebo è risultata significativa solo nello studio 2 ($-0,13$ [$p = 0,06$] e $-0,2$ [$p = 0,003$] negli studi 1 e 2, rispettivamente). Allo stesso modo, differenze significative nel punteggio AQLQ fra il gruppo tiotropio e il gruppo placebo sono state osservate a 24 settimane nello studio 2 (0,18 unità, $p = 0,02$), ma nello studio 1 la differenza (0,04 unità) non è risultata significativa; inoltre in nessuno dei due trial si è ottenuto un miglioramento clinicamente significativo per quanto riguarda questo punteggio.

I risultati di questi due studi sono stati incoraggianti per quanto riguarda la riduzione delle riacutizzazioni gravi dell'asma e la broncodilatazione prolungata per un tempo superiore alle 24 ore. Sebbene i miglioramenti nella FEV₁ siano stati relativamente piccoli ($< 10\%$), va comunque notato che questi incrementi sono stati osservati in pazienti che erano già in trattamento con un broncodilatatore a lunga durata d'azione ed avevano una limitazione stabile del flusso aereo. Inoltre i miglioramenti ottenuti, anche se di lieve entità, dovrebbero essere considerati nel contesto della necessità di ulteriori trattamenti per questa popolazione di pazienti e alla luce della scarsità di alternative attuali. Infatti sia gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni sia la teofillina hanno mostrato poca, se non nulla, efficacia in questa popolazione di pazienti; i glucocorticoidi orali sono associati a gravi effetti collaterali e altri trattamenti, quali l'anticorpo anti-IgE omalizumab, sono indicati solo per un sottogruppo di pazienti. E' inoltre difficile spiegare l'incoerenza dei risultati nei due studi per quanto riguarda i punteggi ACQ-7 e AQLQ, non essendo stato possibile ricondurre i diversi risultati alle diverse regioni geografiche nelle quali sono stati effettuati gli studi. Infine, gli eventi avversi sono risultati essere ben bilanciati nei due studi. La secchezza delle fauci, un effetto avverso tipico degli agenti anticolinergici, è stato segnalato in meno del 2% di tutti i pazienti ed era riportato più frequentemente nel gruppo tiotropio rispetto al gruppo placebo (otto pazienti vs tre pazienti), una constatazione che è coerente con il noto profilo degli eventi avversi del tiotropio.

In conclusione questi due studi mostrano che, nei pazienti con asma scarsamente controllato, nonostante l'uso di glucocorticoidi per via inalatoria e LABA, l'aggiunta di tiotropio ritarda significativamente la comparsa della prima riacutizzazione grave ed è in grado di indurre una broncodilatazione prolungata.

L'editoriale di accompagnamento mette in luce alcuni limiti di questo studio, non dichiarati dagli stessi autori, e invita alla cautela nella somministrazione di anticolinergici a lunga durata d'azione nei pazienti asmatici. Innanzitutto si pone in rilievo la scarsa aderenza alla terapia dei pazienti asmatici, sollevando il dubbio che il medesimo livello di broncodilatazione sia raggiungibile con un uso corretto di CSI e LABA senza aggiunta di tiotropio. In secondo luogo, l'editoriale sottolinea che i risultati ottenuti nello studio non possono essere generalizzati a tutti i pazienti asmatici, in quanto sono stati reclutati soltanto pazienti con una persistente limitazione del flusso aereo, ponendoli in una categoria paragonabile a quella dei pazienti non fumatori con BPCO. Quindi l'efficacia del tiotropio potrebbe verosimilmente essere ristretta a pazienti asmatici con caratteristiche simili ai pazienti con BPCO. Infine, l'utilizzo di tiotropio dovrebbe essere raccomandato con cautela nei pazienti con una storia di eventi cardiovascolari perché un aumento della concentrazione plasmatica di questo farmaco aumenta il rischio di morte per problemi cardiaci. Quindi, questo studio non si può considerare conclusivo ma un'importante tappa intermedia sulla via dell'utilizzo degli anticolinergici a lunga durata d'azione per il trattamento dell'asma, che rimane comunque una delle poche valide alternative a glucocorticoidi e LABA, laddove questi ultimi non siano sufficientemente efficaci.

Parole Chiave: tiotropio, asma, esacerbazione.

Conflitti di interesse: diversi autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Kerstjens H.A.M. et al, Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. 2012 N Engl J Med 367(13): 1198-1207.

Note:

* ACQ-7 (*Asthma Control Questionnaire 7*): consiste di sette domande, ognuna delle quali valutata con una scala da 0 (nessun impairment) a 6 (impairment massimo), con una minima differenza clinicamente importante di 0,5 unità

** AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*): il questionario AQLQ è composto da 32 domande che riguardano i sintomi correlati all'asma e la conseguente limitazione delle normali attività quotidiane nel corso delle ultime due settimane. Ogni risposta è segnata su una scala da 1 (gravemente compromessa) a 7 (nessuna compromissione); la minima differenza clinicamente significativa è di 0,5 unità.

Confronto retrospettivo delle sequenze triple delle terapie nel carcinoma renale metastatico

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

La sequenza ottimale della terapia a bersaglio molecolare o *target therapy* nei pazienti con carcinoma metastatico a cellule renali (mRCC) non è stata definita. La maggior parte di questi pazienti viene trattata con farmaci inibitori del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Il farmaco maggiormente utilizzato come trattamento di prima linea è sunitinib (Sun), un inibitore di tirosin chinasi (rTKI). Pazopanib (Paz, approvato dall'EMA, non in commercio in Italia) e bevacizumab (Bev) in associazione ad interferone rappresentano un'opzione alternativa di trattamento. Purtroppo, la maggior parte dei pazienti che ricevono gli inibitori delle VEGF (VEGF_i), sviluppano resistenza e richiedono un'ulteriore terapia sequenziale. Per la terapia di seconda linea, everolimus (EV), un inibitore del *mammalian target of rapamycin* (mTOR_i), ha dimostrato una buona efficacia.

Gli autori di questo studio hanno confrontato le sequenze di trattamento più comuni, VEGF_i-rTKI-mTOR_i vs VEGF_i-mTOR_i-rTKI, valutando l'efficacia della terapia e la tossicità.

Sono stati analizzati in modo retrospettivo pazienti trattati con *target therapy* di seconda e terza linea dopo fallimento della terapia di prima linea con VEGF, in due grandi centri universitari della Germania tra il 2005 e il 2011. I pazienti inclusi in questo studio hanno ricevuto la sequenza di trattamento VEGF_i-mTOR_i-rTKI o VEGF_i-rTKI-mTOR_i. Sunitinib, sorafenib (Sor), e Bevacizumab in associazione ad interferone, o Paz erano consentiti come primi trattamenti VEGF_i seguiti da un rTKI e mTOR_i o viceversa. I farmaci per il trattamento di seconda e terza linea comprendevano Sun, Sor, Paz, EV, temsirolimus e dovitinib (Dov, non ancora in commercio, è permesso l'uso all'interno di studi clinici o per uso compassionevole). L'immunoterapia è stata la sola terapia permessa prima dell'inizio del trattamento con VEGF. Tutti i farmaci di prima, seconda o terza linea sono stati somministrati a dosi standard, con riduzioni consentite in caso di tossicità (fino a progressione di malattia, decesso o tossicità intollerabile). Sun 50 mg/die per via orale è stato somministrato per 4 settimane seguito da 2 settimane di periodo *washout* (riduzioni di dose graduali di 12,5 mg). Sor è stato somministrato in modo continuo alla dose piena di 400 mg per via orale due volte al giorno con una riduzione di dose consentita di 200 mg. La dose di EV è stata di 10 mg/die (riduzione a 5 mg/die). Dov è stato somministrato secondo il protocollo di studio in sette pazienti alla dose di 500 mg (riduzione dose a 450 mg o 400 mg) per 5 giorni seguito da due giorni di sospensione. La valutazione del carcinoma è stata fatta ogni 10-12 settimane tramite tomografia computerizzata o risonanza magnetica secondo lo standard *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*. La tossicità è stata valutata per gradi secondo il *Common Toxicity Criteria for*

Adverse Events. *Progression-free survival* (PFS) e *overall survival* (OS) sono gli end-point primari, valutati tramite il metodo di Kaplan-Meier.

Su 103 pazienti inclusi nell'analisi, 62 hanno ricevuto la sequenza VEGFi-rTKI-mTORi e 41 la sequenza VEGFi-mTORi-rTKI. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nei termini delle caratteristiche demografiche e cliniche principali. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con Sun come primo VEGFi (Sun-rTKI-mTORi, 62,9%; Sun-mTORi-rTKI, 85,4%); i pazienti restanti sono stati trattati con Sor, Bev o Paz. La mediana di PFS per la terapia di seconda linea è stata 4,6 mesi (95%CI 3,8-5,4) con 4,1 mesi (IC 95% 3,4-4,9; $p=0,400$) per la sequenza VEGFi-rTKI-mTORi e 5,4 mesi (2,7-8,1; $p=0,400$) per VEGFi-mTORi-rTKI. Nessuna differenza in PFS è stata osservata tra i gruppi di trattamento di terza linea (3,6 mesi per mTORi; 3,7 mesi per rTKI). La durata del trattamento dopo fallimento con VEGFi di prima linea (PFS seconda e terza linea combinati) è risultata di 10 mesi per VEGFi-rTKI-mTORi e 12,2 mesi per VEGFi-mTORi-rTKI ($p=0,103$). Nessuna differenza significativa nella OS è stata osservata tra i due gruppi: 33,7 mesi (30,4-37,1) per VEGFi-rTKI-mTORi e 38,7 mesi per VEGFi-mTORi-rTKI. Nell'analisi multivariata, la resistenza primaria a VEGFi di prima linea [HR 2,09; 1,29-3,37; $p=0,011$] e la tossicità (grado 3 o 4) della terapia di seconda linea [HR 2,05; 1,18-3,57; $p=0,011$] sono stati i predittori indipendenti del fallimento del trattamento di seconda e terza linea combinato. La resistenza primaria alla terapia di prima linea rappresenta l'unico predittore della OS [HR 5,55; 2,94-10,5 ($p<0,0001$)], mentre il tipo di sequenza non lo è stata. L'analisi dei dati di sicurezza non ha evidenziato differenze nel numero dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità di grado 3/4 in entrambi i gruppi di sequenza di trattamenti.

Entrambe le sequenze di trattamento hanno dimostrato un'efficacia confrontabile in termini di PFS, OS e frequenza di risposta. I dati di questo studio non supportano la teoria che dopo il fallimento della terapia di prima linea con VEGFi, una variazione precoce della modalità di azione terapeutica, si traduca in un esito oncologico migliore nei pazienti che ricevono tre linee di *target therapy*.

I principali limiti dello studio da ricercare nel disegno retrospettivo e nel numero limitato di casi analizzati. Non è possibile escludere che alcuni risultati siano influenzati da *bias* di selezione, legati ad esempio al fatto che alcuni pazienti stavano prendendo parte ad uno studio clinico.

I dati di questo studio retrospettivo indicano un'efficacia paragonabile tra le sequenze delle terapie nei pazienti che ricevono tre linee di trattamento. L'aumento dell'efficacia del trattamento di prima linea e la riduzione della percentuale dei *non-responders* potrebbero rappresentare fattori importanti per il miglioramento dell'esito, mentre la sequenza dei farmaci attualmente disponibili sembra di rilevanza minore.

Parole chiave: target therapy, mRCC, studio retrospettivo

Conflitto di interessi: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze da Aziende Farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Busch J et al. *Retrospective comparison of triple-sequence therapies in metastatic renal cell carcinoma.* Eur Urol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.004>

Risultati ad un anno dall'esposizione prenatale a MDMA e ad altre droghe ricreative

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

Una popolare sostanza stupefacente utilizzata in tutto il mondo, in particolare tra i giovani adulti in Europa, Australia e Stati Uniti, è la 3,4-metilenediossimetamfetamina (MDMA) o *ecstasy*, un derivato amfetaminico con effetti stimolanti ed allucinogeni che agisce principalmente a livello dei neuroni serotoninergici (5-HT), ma anche noradrenergici e dopaminergici, determinando una serie di effetti acuti (come euforia, disinibizione ed energia), ma anche a lungo termine: l'uso cronico è infatti associato a depressione e a possibili disturbi cognitivi riguardanti la memoria e le funzioni esecutive. L'esposizione a MDMA può essere

dannosa anche per il feto in via di sviluppo: studi preclinici indicano che l'esposizione prenatale a MDMA può indurre alterazioni comportamentali, della memoria a lungo termine, dell'apprendimento e dell'attività locomotoria.

In un precedente studio, gli stessi autori avevano concluso che l'esposizione prenatale a MDMA era associata ad alterazioni nel rapporto tra i sessi alla nascita, ad una qualità motoria più scadente e a ritardi neonatali e a 4 mesi di età. Il presente articolo espone i risultati del follow-up della stessa coorte a 12 mesi di età.

Tutte le madri e i neonati sono stati prospetticamente reclutati attraverso lo studio Drugs and Infancy, riguardante l'uso di sostanza stupefacenti in gravidanza, delle Università del Case Western Reserve e dell'East London, in cui le partecipanti sono state reclutate mediante le ostetriche, volantini distribuiti nelle cliniche prenatali o pubblicità in negozi prenatali. Erano incluse nello studio donne che avevano assunto droghe durante la gravidanza, tra cui ecstasy, tabacco, cannabis, alcol e cocaina. Erano criteri di esclusione: sieropositività all'HIV sia materna che neonatale, ritardo mentale materno moderato/grave e malattia psichiatrica o medica severa. Delle 126 intervistate, 96 sono state reclutate e 79 bambini (82%) sono stati osservati a 12 mesi.

Le donne sono state intervistate in 3 occasioni durante la gravidanza o se necessario, in un'unica occasione con un'intervista combinata e sono state poste loro domande circa l'uso di sostanze stupefacenti. Sessantadue donne hanno completato l'intervista durante la gravidanza e 24 dopo la nascita. L'intervista era un adattamento del *Materna post-partum Interview* utilizzata in precedenti studi e riguardava l'uso di stupefacenti in generale nell'arco della vita, durante l'anno prima del concepimento, il mese prima della gravidanza e 3 mesi dopo. La frequenza di utilizzo per ciascuna droga è stata registrata su una scala da 0 (nessuno) a 7 (tutti i giorni). Alle donne sono stati consegnati i seguenti questionari: 1) il *Drug Abuse Screening Test*, costituito da 20 domande atte a determinare un indice quantitativo dei problemi di vita legati al consumo di droga: un punteggio di 16 (su 20) indica un livello grave di problemi; 2) il *Brief Symptom Inventory (BSI)*, costituito da 53 domande per determinare una serie di sintomi psichiatrici; il *General Severity Index*, che misura complessivamente il disagio psicologico; 3) *due subtest del Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (QI test)*, per ottenere un t score con media di 50 e SD di 8; 4) alla visita a 12 mesi, il *Child Domain Scale of the Parenting Stress Index*, per valutare lo stress dei genitori sulle caratteristiche figlio; 5) il *Home Observation of the Environment*, per misurare la qualità dell'ambiente *caregiving*.

I neonati sono stati valutati mediante le seguenti scale: 1) la *Bayley Scales of Infant Development*, che determina delle valutazioni riguardo lo sviluppo standardizzate, valide e attendibili; 2) il *Mental Development Index (MDI)*, che riflette la memoria, il linguaggio e l'abilità a risolvere i problemi; 3) il *Psychomotor Index (PDI)*, che misura il controllo e la coordinazione di tutti i movimenti, compresi i fini; 4) la *Behavioral Rating Scale*, che valuta la qualità delle performance del neonato in varie situazioni, tra cui l'orientamento, la qualità motoria e le emozioni; 5) la *Preschool Language Scale*, con la valutazione della comprensione uditiva ed espressiva e del linguaggio.

Le donne arruolate, sia MDMA (n=28) che non-MDMA (n=68) erano principalmente di etnia caucasica, sposate o con un partner, con scolarità universitaria, di status socio-economico medio e con abilità intellettuali medie. Le donne MDMA differivano dalle non-MDMA solo per il fatto di avere meno figli. I due gruppi differivano però per le conseguenze negative mostrate dai neonati del gruppo MDMA. Le donne che avevano usato MDMA durante la gravidanza avevano un più alto punteggio del *Drug Abuse Screening Test Scores*, indice di una maggiore severità dei postumi legati alla sostanza stupefacente, sebbene entrambi i gruppi avessero un punteggio molto basso. Tutte le nascite erano singole e i parametri della nascita non differivano tra i due gruppi, eccetto una maggiore probabilità di essere maschi nei neonati esposti a MDMA. A un bambino del gruppo MDMA era stata diagnosticata la *Sindrome Townes-Brocks*, rara malattia genetica. Rispetto alle madri che si erano presentate al *follow-up* a 12 mesi, le madri che non si erano presentate erano più giovani, meno istruite e fumatrici di un maggior numero di sigarette durante la gravidanza. Per quanto riguarda l'uso di sostanze, le

donne MDMA usavano più tabacco, marijuana, cocaina, amfetamine, LSD e funghi allucinogeni rispetto alle donne non-MDMA.

Per quanto riguarda i risultati dei bambini a 12 mesi, una maggiore esposizione prenatale a MDMA si è mostrato un parametro predittivo di scarso sviluppo neonatale mentale e motorio, in misura dose-dipendente. I neonati esposti pesantemente avevano un deficit di 5 punti di MDI, maggiori deficit di PDI, dimostrando un significativo ritardo nello sviluppo rispetto ai bambini poco o non esposti a MDMA. L'esposizione a MDMA non ha dimostrato una correlazione con il linguaggio e le emozioni. Non si sono registrate differenze nella relazione fra stress genitoriale e caratteristiche del bambino.

In conclusione, il presente studio prospettico ha evidenziato come a 12 mesi di età i bambini con esposizione prenatale a MDMA mostrano deficit cognitivi e motori, suggerendo un importante rischio per i bambini pesantemente esposti a questa sostanza stupefacente. Gli effetti negativi più significativi sono quelli a livello motorio, mostrando così risultati coerenti con i precedenti studi riguardanti l'osservazione a 4 mesi di età della stessa coorte.

Questo studio fornisce il primo *follow-up* prospettico nell'ambito dello sviluppo di bambini esposti a MDMA durante lo sviluppo embrionale e fetale. In particolare, il dato di un ritardato sviluppo motorio e cognitivo a 1 anno di età, dopo un'esposizione pesante a MDMA nei primi due trimestri suggerisce la presenza di un significativo rischio di sviluppare disturbi dell'apprendimento. Sarà quindi importante eseguire un *follow-up* più a lungo termine per valutare l'andamento nel tempo di questi disturbi cognitivi e motori precoci.

Parole chiave: esposizione prenatale, MDMA, studio prospettico

Referenze bibliografiche:

Singer L T. et al. One-year outcomes of prenatal exposure to MDMA and other recreational drugs. *Pediatrics* 2012; 130:407-413.

Metanalisi degli eventi avversi gravi riportati con exenatide e liraglutide: pancreatite acuta e cancro

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Durante la sperimentazione clinica e l'esperienza *postmarketing* sono emersi alcuni segnali di rischio su una possibile correlazione tra gli agonisti del *glucagone-like peptide-1* (GLP-1), exenatide e liraglutide, e cancro o pancreatite acuta.

Il presente studio si propone di valutare il rischio di pancreatite acuta, cancro di qualsiasi tipo e cancro della tiroide associati agli agonisti del GLP-1, exenatide e liraglutide attraverso una metanalisi degli studi sperimentali e osservazionali pubblicati in letteratura.

La ricerca è stata effettuata attraverso i database Medline, Cochrane library, Embase e clinicaltrial.gov includendo gli studi pubblicati fino al 24 maggio 2012 che presentavano i seguenti criteri: pubblicazione in lingua inglese; erano disegnati come trial clinici randomizzati (RCT) o studi osservazionali longitudinali (caso-controllo o studi di coorte); arruolavano pazienti di ogni età con diabete mellito di tipo 2; confrontavano gli agonisti GLP-1 con placebo o controllo attivo (ipoglicemizzanti orali o insulina); stimavano l'effetto degli agonisti GLP-1 sulla pancreatite acuta o sul cancro. Sono stati inclusi gli studi di durata di almeno 12 settimane. La qualità degli studi è stata stabilita attraverso la checklist proposta da Downs e Black. La metodologia dello studio è stata definita alta se lo score era ≥ 20 , moderata tra 10-19 e bassa < 10 . Due revisori hanno valutato gli studi separatamente. Le controversie sono state risolte discutendo con un terzo revisore. Sono stati considerati come outcome: pancreatite acuta, cancro di qualsiasi tipo e cancro della tiroide.

Gli *odds ratio* (OR) sono stati combinati attraverso il *modello* a effetto casuale (Der Simonian Laird), che considera i lavori selezionati come un campione casuale di tutti i possibili studi

sull'argomento. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata col χ^2 test e con l'indice di inconsistenza I^2 .

La ricerca elettronica ha fornito un totale di 4373 referenze possibilmente eleggibili. Dopo aver escluso i duplicati e valutato i titoli e gli abstract, 179 referenze bibliografiche sono state selezionate e, quindi, valutate attentamente analizzando il testo completo. Un campione finale di 40 referenze è risultato eleggibile in base ai criteri di inclusione, per un totale di 25 studi selezionati, di cui 3 di corte retrospettivi e 22 RCT. Due studi hanno confrontato exenatide vs liraglutide, 12 erano relativi all'exenatide e 11 alla liraglutide.

La pancreatite acuta è stata riportata in tredici studi relativi a exenatide (OR 0,84; IC 95% 0,58-1,22). L'eterogeneità tra gli studi è risultata più alta tra gli studi osservazionali ($I^2 = 70\%$, $p=0,03$) che tra gli RCT ($I^2=0\%$, $p=0,76$). Dodici RCT sulla liraglutide hanno riportato pancreatite acuta come *outcome* (0,97; 0,21-4,39) e non è stata riscontrata eterogeneità tra gli studi. Né exenatide né liraglutide sono risultati associati ad un aumentato rischio di pancreatite acuta, indipendentemente dal comparatore. Non è stata riscontrata alcuna riduzione significativa del rischio di pancreatite acuta per entrambi i GLP-1 agonisti. (0,87; 0,64-1,17).

Casi di cancro sono stati riportati in dieci RCT relativi ad exenatide; sulla base di questi studi il farmaco, tuttavia, non è stato associato ad un aumento significativo del rischio di cancro (0,86, 0,29-2,60). Relativamente a liraglutide, casi di cancro sono stati riportati in dieci RCT rivolti al trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Liraglutide è stato associato ad un aumento statisticamente non significativo del 35% del rischio di sviluppare una qualsiasi forma di cancro (1,35; 0,70-2,59). La stratificazione per tipo di controllo non ha determinato variazioni di rischio; al contrario il rischio è diventato statisticamente significativo considerando solo gli studi metodologicamente di alta qualità (2,6; 1,08-6,27).

Non è stata osservata alcuna riduzione significativa del rischio di cancro per entrambi i GLP-1 agonisti (1,24; 0,68-2,27) e nessuna eterogeneità è stata osservata per nessuno dei comparatori.

Nessuno degli studi su exenatide ha riportato casi di cancro della tiroide. Tra gli studi relativi al liraglutide, 5 hanno riportato cancro della tiroide (1,54; 0,40-6,02; $p=0,53$; $I^2=0\%$). Nove pazienti trattati con liraglutide hanno ricevuto diagnosi di cancro della tiroide, mentre un solo paziente ha ricevuto la stessa diagnosi dopo essere stato trattato con glimepiride.

I risultati di questa metanalisi suggeriscono che né exenatide, né liraglutide aumentano il rischio di pancreatite acuta, quanto utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2. Tuttavia, dovrebbero essere considerati alcuni fattori di confondimento che potrebbero aver ostacolato il riconoscimento di tale associazione: 1) nausea, dolore addominale e vomito, reazioni avverse note degli agonisti GLP-1, rappresentano anche sintomi di pancreatite acuta e questo potrebbe rendere difficile il riconoscimento e la pronta diagnosi della patologia; 2) il diabete di tipo 2 aumenta il rischio di pancreatite acuta, indipendentemente dalla terapia farmacologica, per cui potrebbe essere difficile stabilire se questa sia dovuta al farmaco, alla patologia o ai fattori di rischio comunemente osservati nei pazienti diabetici (ipertrigliceremia, iperlipidemia, obesità o farmaci concomitanti); 3) gli agonisti GLP-1 sono indicati come terapia aggiuntiva del diabete di tipo 2 in pazienti agli stadi più avanzati della malattia, quindi a più alto rischio di pancreatite.

Per quanto riguarda l'effetto carcinogeno, solo per liraglutide è stato osservato un aumentato rischio, restringendo l'analisi agli studi ad alta qualità metodologica. Tuttavia, considerando che il cancro è un evento a lungo termine, la durata degli studi inclusi nell'analisi risulta troppo breve per stabilire un nesso di causalità farmaco/evento.

Le evidenze in letteratura risultano insufficienti a supportare un aumentato rischio di pancreatite acuta o di cancro associato al trattamento con GLP-1 agonisti. Questi eventi, rari e a lungo termine, richiederebbero un monitoraggio opportuno da parte di studi futuri sull'uso dei GLP-1 agonisti.

Come dichiarato dagli stessi autori, questa metanalisi è caratterizzata da alcune limitazioni: negli RCT inclusi, la pancreatite ed il cancro non sono stati definiti come iniziali misure di *outcome* e l'assenza di criteri diagnostici predefiniti per valutare tali eventi può aver contribuito al mancato riconoscimento degli stessi; i pazienti arruolati avevano una età media più bassa e meno comorbidità rispetto a quanto si osserva nella comune pratica clinica; l'eterogeneità dei controlli ed il piccolo numero di casi di cancro o pancreatite riportati negli studi, non hanno

permesso una stratificazione dei risultati a questo livello; gli autori non escludono la possibilità di *publication bias*.

Considerando che le dimensioni, la durata e il disegno degli studi inclusi nella metanalisi può non essere appropriato a stabilire accuratamente il rischio di eventi avversi rari o a lungo termine, ed è improbabile che possano mai essere realizzati RCT sul rischio degli agonisti GLP-1, gli autori dello studio invitano i clinici a fare riferimento ai risultati degli studi osservazionali.

Parole chiave: exenatide, liraglutide, GLP-1 agonisti, pancreatite acuta, cancro, cancro della tiroide, metanalisi.

Riferimenti bibliografici:

Alves C et al. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: Acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.008>.

Somministrazione di Trastuzumab* per via sottocutanea vs endovenosa nel trattamento neoadiuvante di donne con neoplasia mammaria HER2+, stadio I-III (studio HannaH): trial clinico randomizzato, in aperto, multicentrico, di fase III

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

E' stata sviluppata una formulazione di trastuzumab, farmaco di riferimento per il trattamento delle neoplasie mammarie HER2+, adatta alla somministrazione sottocutanea (sc). Questa potrebbe offrire alla paziente un miglioramento in termini di comodità, aumentandone quindi la *compliance*, e, per il SSN, di impiego delle risorse economiche, rispetto alla formulazione endovenosa (ev).

Nel presente studio si sono paragonati il profilo farmacocinetico, l'efficacia e la sicurezza della somministrazione sc vs ev di trastuzumab in pazienti con tumore della mammella HER2+ in fase precoce. Gli autori hanno voluto dimostrare la non-inferiorità della formulazione sc rispetto a quella ev.

Lo studio HannaH (*enHANced treatment with NeoAdjuvant Herceptin*) è un trial di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale, in aperto, come *setting* neoadiuvante.

I criteri d'inclusione erano: età >18 anni, patologia HER2+ (IHC3+ o FISH+)^o, nuova diagnosi di malattia, adenocarcinoma infiltrante della mammella (stadio clinico I-IIIC) con tumore primitivo >1 cm all'ecografia o >2 cm alla palpazione, un punteggio basale all'*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*[®] pari a 0 o 1, frazione di eiezione del ventricolo sinistro al tempo zero >55% (la misurazione doveva essere effettuata tramite ecocardiografia transtoracica o tridimensionale). I criteri di esclusione: malattia metastatica primaria. Le pazienti affette da neoplasia mammaria HER2+, operabile, localmente avanzata o infiammatoria sono state randomizzate (1:1) a ricevere 8 cicli di chemioterapia in regime neoadiuvante in associazione a trastuzumab ogni tre settimane ev (8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg dose di mantenimento) vs sc (dose fissa di 600 mg, in un volume pari a 5 ml, con 10000 U di rHuPH-20*). La chemioterapia consisteva in quattro cicli di docetaxel (75 mg/m²) ogni tre settimane, seguiti da quattro cicli di 5-fluorouracile (500 mg/m²), epirubicina (75 mg/m²) e ciclofosfamide (500 mg/m²) ogni tre settimane. Dopo l'intervento chirurgico le pazienti hanno continuato il trattamento con trastuzumab sino a completare il primo anno di trattamento. Il *follow-up* è stato protratto sino a 24 mesi dalla fine del trattamento o fino alla recidiva di malattia (nel caso in cui questa insorgesse precedentemente). La durata media del *follow-up* è stata di 12,2 mesi (range 1,0-20,8) nel gruppo ev vs 12,4 (0,3-20,4) in quello sc. Gli *end-point* co-primari sono stati: la minima concentrazione plasmatica raggiunta dal farmaco prima della somministrazione dell'ottavo ciclo di terapia precedente all'intervento chirurgico o C_{trough}[#] (limite di non-inferiorità per il quoziente tra gruppi 0,80) e la risposta patologica completa (pCR), definita come assenza di cellule neoplastiche invasive a livello mammario. Era invece consentito un carcinoma duttale *in situ* residuo (limite di non-inferiorità per la differenza tra gruppi -12,5%). Entrambi gli *end-point* primari sono stati analizzati nella popolazione *per-*

protocol. Gli *end-point* secondari sono stati: profilo farmacocinetico, pCR totale o tpCR (assenza di cellule neoplastiche invasive a livello mammario e dei linfonodi ipsilaterali), numero di pazienti che hanno raggiunto una risposta globale (risposta clinica completa o parziale), tempo di risposta (tempo intercorso fra la somministrazione della prima dose del farmaco e la risposta clinica completa o parziale), sopravvivenza libera da eventi (tempo intercorso fra la randomizzazione e recidiva, progressione (locale, regionale, a distanza o controlaterale) di malattia o morte per tutte le cause), sopravvivenza globale, sicurezza, tollerabilità ed immunogenicità.

Dal 19 ottobre 2009 al 1 dicembre 2010 sono stati arruolate, in 81 diversi centri (17 in Europa, 12 in Asia, 17 in Sud America ed America Centrale, 1 in Nord America, 4 in Africa), 596 pazienti, delle quali 299 sono state randomizzate a ricevere trastuzumab ev vs 297 trattate con trastuzumab sc. Le caratteristiche demografiche della popolazione, del trattamento e del tumore sono state ben bilanciate nei due gruppi di studio, sia nella popolazione *per-protocol* che in quella *intention-to-treat*. Al momento dell'analisi primaria, 116 pazienti per ogni gruppo avevano completato l'intero trattamento e nessuna aveva terminato il *follow-up*.

Per lo studio dei parametri farmacocinetici, sono stati inclusi nell'analisi *per-protocol* 235 vs 234 pazienti nel gruppo randomizzato a ricevere trastuzumab ev vs sc, rispettivamente. La C_{trough} media geometrica era pari a 51,8 µg/ml (coefficiente di variazione 52,5%) nel gruppo randomizzato a ricevere il farmaco ev vs 69,0 µg/ml (55,8%) sc. Il quoziente geometrico medio fra C_{trough} nella somministrazione sc ed ev è risultato pari a 1,33 (IC 90%, 1,24-1,44), con limite inferiore maggiore del margine di non-inferiorità prestabilito. Per l'analisi d'efficacia, sono state incluse nella popolazione *per-protocol* 263 vs 260 pazienti trastuzumab ev vs sc, rispettivamente. Centosette (40,7%) su 263 vs 118 (45,4%) su 260 pazienti trattate con trastuzumab ev e sc, rispettivamente, hanno raggiunto la pCR. La differenza fra i gruppi relativamente al numero di pCR è pari a 4,7% (IC 95%, -4,0-13,4); il limite inferiore per la differenza fra i due gruppi è risultato essere superiore al margine di non-inferiorità prestabilito. La pCR è stata raggiunta, nella popolazione *intention-to-treat*, da 124 (42,2%; IC95%, 36,5-48,0) su 294 pazienti del gruppo sc vs 111 (37,4%; 31,9-43,1) su 297 pazienti che hanno ricevuto il farmaco ev. Trastuzumab sc ha dimostrato, quindi, di essere non-inferiore a trastuzumab ev per entrambi gli *end-point* primari.

Per gli *end-point* secondari relativi al profilo farmacocinetici, questi si sono dimostrati sovrapponibili fra i due gruppi di randomizzazione, tranne la media geometrica della C_{max} prechirurgica (settimo ciclo di trattamento), superiore nelle pazienti che avevano ricevuto trastuzumab ev (quoziente geometrico medio 0,67; IC 90%, 0,63-0,71). Gli *end-point* secondari di efficacia hanno dato i seguenti risultati: la tpCR era sovrapponibile nei due gruppi (differenza 5,0%; IC 95%, -3,5-13,5), così come la risposta globale al trattamento ed il tempo in cui questa è stata raggiunta. I dati relativi alla sopravvivenza libera da eventi e globale erano ancora statisticamente poco significativi per poterne trarre risultati attendibili, si sta discutendo la possibilità di prolungare il periodo di *follow-up*.

L'incidenza di eventi avversi di qualsiasi grado è stata simile nei due gruppi di trattamento (280 [93,9%] su 298 pazienti nel gruppo ev vs 289 [97,3%] su 297 nel gruppo sc); quelli manifestatisi più frequentemente sono stati: alopecia (62,8% vs 62,6%); nausea (48,7% vs 48,5%); neutropenia (46,3% vs 44,1%); diarrea (36,6% vs 33,7%); astenia (25,2% vs 24,6%); facile affaticabilità (26,5% vs 22,6%). Un numero maggiore di pazienti randomizzate a ricevere il farmaco sc ha sviluppato eventi avversi gravi (20,9%), rispetto a quelle arruolate nel gruppo ev (12,4%); la differenza numerica registrata tra i gruppi è da attribuirsi ad infezioni o infestazioni (8,1% vs 4,4%). I più frequenti eventi avversi di grado 3-5 (con incidenza simile nei due gruppi) sono stati: neutropenia (33,2% ev vs 29,0% sc); leucopenia (5,7% vs 4,0%); neutropenia febbrile (3,4% vs 5,7%). Si sono registrati 4 decessi a seguito dello sviluppo di eventi avversi, di cui 2, entrambi nel gruppo sc, sono stati considerati in relazione al trattamento: 1 nel gruppo ev e 3 in quello sc; tutti insorti in regime neoadiuvante. Rispetto al controllo basale 10/295 pazienti del gruppo ev vs 20/295 del gruppo sc avevano sviluppato anticorpi anti-trastuzumab, mentre 34/295 pazienti del gruppo sc avevano sviluppato anticorpi anti-rHuPH-20; questo non ha modificato i due *end-point* primari ed il profilo di sicurezza.

Trastuzumab sc, somministrato alla dose fissa di 600 mg (senza la necessità di una dose di carico) ogni tre settimane (tempo di infusione superiore a 5 min), ha un profilo

farmacocinetico ed un'efficacia, in termini di pCR, non inferiori a trastuzumab ev, con un altrettanto simile profilo di sicurezza. La somministrazione di trastuzumab sc può, quindi, essere considerata quale valida alternativa terapeutica nel trattamento delle neoplasie mammarie HER2-positivo.

Benché i risultati siano incoraggianti, questi devono essere confermati in regime adiuvante e nel trattamento della malattia metastatica: come sottolineato dall'editoriale di accompagnamento, il disegno dello studio HannaH potrebbe fornire il primo esempio di trial svolto in un *setting* neoadiuvante per accelerare l'approvazione di un farmaco in pazienti affette da tumore della mammella. Questo approccio avrebbe almeno tre limiti maggiori: per prima cosa non è possibile sapere quale miglioramento, in termini di pCR, sia necessario per traslare il dato in termini di sopravvivenza libera da eventi e globale. In secondo luogo, non è possibile sapere quale percentuale di pazienti che raggiungono la pCR sia necessaria per stabilire la non-inferiorità fra due farmaci o fra due vie di somministrazione del medesimo farmaco. In ultimo, il metodo di categorizzazione degli eventi avversi a lungo termine potrebbe essere insufficiente, poiché quelli che appaiono dopo la pCR non verrebbero presi in considerazione. Un ulteriore chiarimento, da parte degli autori, dovrebbe riguardare il limite inferiore dell'IC 95% per la differenza fra i due gruppi (-4,0), molto superiore a quello prestabilito (-12,5%): può questa differenza essere tradotta in una diminuzione della sopravvivenza libera da eventi o globale? Qual è il razionale dell'impiego di questa differenza? Secondo gli autori dell'editoriale, bisognerebbe definire al più presto se questa differenza negativa nella pCR non porti ad una prognosi peggiore.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dall'azienda farmaceutica Hoffman- La Roche, proprietaria del brevetto del trastuzumab. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di aziende farmaceutiche, inclusa la Hoffman- La Roche.

Parole chiave: Trastuzumab, neoplasia mammaria, HER2+.

Riferimenti bibliografici:

Ismael G et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:869-878.

Perez-Garcia J and Cortes J. A roadmap for accelerated drug approval in breast cancer? *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):850-1.

Note:

* Il Trastuzumab (commercializzato come Herceptin) viene somministrato ogni tre settimane per un anno, in pazienti affette da tumore della mammella in fase precoce, o sino alla progressione della malattia, in pazienti con patologia metastatica. La prima dose è somministrata ev in 90 minuti, se questa viene ben tollerata si procede all'infusione delle dosi successive in 30 minuti, aggiustando il dosaggio per il peso corporeo.

La nuova formulazione sc contiene, invece, una dose fissa di Trastuzumab, pari a 600mg, ed una molecola, la rHuPH-20 (ialuronidasi umana ricombinante), un enzima in grado di degradare temporaneamente l'acido ialuronico interstiziale a livello sottocutaneo, così da aumentare il volume di farmaco che può essere somministrato per via sc e favorirne il trasporto nel torrente circolatorio. L'iniezione richiede circa cinque minuti di tempo e può essere effettuata nello studio del medico Curante o a domicilio ogni tre settimane. Il farmaco viene iniettato sc a livello della coscia.

°L'amplificazione del gene HER2 si ricerca dapprima tramite analisi immunoistochimica (ImmunoHistoChemistry, IHC), in caso di IHC2+ è necessario richiedere la conferma diagnostica tramite ibridazione in situ fluorescente (FISH).

@Scala validata che valuta la qualità della vita del paziente affetto da patologia tumorale. 0 nessun disturbo → 5 morte.

#Più in generale si intende con C_{trough} la concentrazione plasmatica più bassa di un farmaco che segue la somministrazione di una dose. Nello studio è stata scelta la minima concentrazione plasmatica raggiunta dal farmaco prima della somministrazione dell'ottavo ciclo di terapia precedente all'intervento chirurgico perché più rappresentativa della concentrazione del farmaco allo steady-state.

Outcome cardiovascolari in pazienti ipertesi: comparazione tra utilizzo di una monoterapia farmacologica rispetto alla terapia di combinazione

A cura del dott. Vincenzo Urso

Il raggiungimento di un ottimale target pressorio richiede per la maggior parte dei pazienti l'utilizzo di più di un farmaco antipertensivo. Questo schema terapeutico è ampiamente riconosciuto dalle linee guida internazionali sull'ipertensione arteriosa. In alcuni *trial* clinici maggiori con *endpoint* cardiovascolari, non si riusciva ad ottenere il raggiungimento dei *goal* pressori nei pazienti in studio, indipendentemente dal braccio di trattamento assegnato. Tali studi hanno incluso il *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial* (VALUE), l'*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) e l'*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT). Nello studio VALUE è stata misurata e comparata la risposta pressoria precoce ottenuta nei due bracci di trattamento con valsartan o amlodipina, entrambi in monoterapia. Dallo studio si evinceva che i pazienti che presentavano una risposta precoce alla terapia antiipertensiva sembravano avere un tasso di eventi cardiovascolari più basso rispetto a quelli con risposta ritardata.

Quindi, anche se molti pazienti richiedono una terapia di combinazione per raggiungere il controllo pressorio, un'elevata proporzione di pazienti può essere controllata in monoterapia. E' importante allora comprendere se c'è una differenza negli *outcome* cardiovascolari fra i pazienti che raggiungono il controllo pressorio in monoterapia rispetto a coloro che richiedono la terapia di combinazione.

Tramite il database del trial clinico VALUE, in questo articolo è stata analizzata la differenza in termini di *outcome* cardiovascolari tra pazienti adeguatamente controllati con monoterapia farmacologica e pazienti adeguatamente controllati con terapia di combinazione.

Lo studio VALUE è stato uno studio in doppio cieco, randomizzato, che ha confrontato l'efficacia di due trattamenti antipertensivi, con valsartan o con amlodipina, sugli *outcome* cardiovascolari. Nella presente analisi tuttavia, i dati provenienti da entrambi i bracci di trattamento sono stati mescolati. È stata formulata l'ipotesi che i pazienti che necessitano di un solo farmaco per ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa possano avere un tasso di eventi cardiovascolari più basso rispetto a coloro che richiedono terapia di combinazione. È stata inoltre testata l'ipotesi che, nei pazienti che controllavano adeguatamente la pressione arteriosa con una terapia di combinazione, il tasso di eventi cardiovascolari sarebbe stato inferiore rispetto ai non adeguatamente controllati, nonostante la terapia di combinazione antipertensiva. L'*endpoint* primario composito utilizzato era costituito da: morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio (IM) non fatale, *stroke* non fatale. L'*endpoint* secondario era invece rappresentato da: morte per cause cardiovascolari, numero totale di IM (fatali o non fatali), numero totale di *stroke* (fatali e non fatali), ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Tutti gli *endpoint* sono stati giudicati da un comitato indipendente di esperti. Lo studio è stato eseguito su pazienti ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di fattori di rischio aggiuntivi o con evidenza di malattia cardiovascolare. Al momento dell'arruolamento i pazienti sospendevano la terapia farmacologica (il 90% dei pazienti era in terapia antipertensiva) e venivano randomizzati a ricevere valsartan 80 mg una volta al giorno o amlodipina 5 mg una volta al giorno. Allo scopo di ottenere una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg, i pazienti se necessario, venivano sottoposti ad intensificazione del trattamento durante un periodo della durata di 6 mesi. I passaggi di tale periodo erano i seguenti: raddoppio della dose iniziale; aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg, quindi 25 mg; e, se necessario, aggiunta di un terzo agente diverso da un sartano (ARB) o da un ACE inibitore o ancora diverso da un calcio antagonista. Allo scopo della presente analisi, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi: monoterapia [pressione arteriosa sistolica (SBP)<140 mmHg controllata con un farmaco], terapia di combinazione con SBP controllata, e terapia di combinazione con SBP non controllata.

La durata media del periodo di osservazione è stata di 4,2 anni. Un totale di 13968 pazienti sono stati arruolati nel trial VALUE. Il numero di pazienti per gruppo di studio era: monoterapia (n=5924), terapia di combinazione controllata (n=4654), terapia di combinazione non controllata (n=2780). Milleduecentosettantasette pazienti non sono stati inclusi nello studio: di 121 pazienti non si possedevano i dati di pressione arteriosa post randomizzazione, mentre

1156 non presentavano una adeguata *compliance* col protocollo e sono rimasti in monoterapia nonostante avessero una pressione non controllata. La principale differenza clinica al basale tra i gruppi era rappresentata dalla presenza di diabete mellito (più presente nel gruppo di terapia di combinazione con SBP non controllata, $p < 0,001$ vs. entrambi gli altri 2 gruppi), storia di malattia coronarica (meno presente nel gruppo di terapia di combinazione SBP non controllata, $p < 0,001$ vs. entrambi gli altri 2 gruppi), e valori di SBP al basale (ognuno dei gruppi differiva significativamente dagli altri due gruppi, $p < 0,001$).

I valori pressori sistolici e diastolici erano più alti al basale nel gruppo di combinazione SBP non controllata rispetto agli altri 2 gruppi ($p < 0,001$) e sono rimasti tali per tutta la durata dello studio, mentre il gruppo terapia di combinazione con SBP controllata presentava al basale valori più alti rispetto al gruppo monoterapia ($p < 0,001$). Per l'*endpoint* primario composito (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio (IM) non fatale, *stroke* non fatale nei primi 3 mesi dal basale) i dati per il *time to first event* mostravano una differenza significativa tra i 2 gruppi con SBP controllata: 505 su 5924 (8,5%) in monoterapia, 511 su 4621 (11,1%) in combinazione ($p = 0,0004$, HR: 95% 0,80; 0,70-0,91) e il dato restava significativo anche analizzando i singoli *endpoint*. La differenza nell'*endpoint* primario composito tra la terapia di combinazione in pazienti con SBP controllata vs non controllata (434 su 3390, 12,8%) non era significativa (HR 0,90, IC 95% 0,80-1,03).

Con la terapia di combinazione, il tasso di eventi a 6 mesi per IM risultava più elevato nel gruppo SBP controllata (253 su 4654, 5,4%) rispetto SBP non controllata (142 su 3390, 4,2%) (HR 1,24 IC 95% 1,00-1,52, $p = 0,0451$), mentre l'incidenza di *stroke* era inferiore: 3,6% SBP controllata vs 5,8% SBP non controllata, $p < 0,001$. L'*endpoint* per morte cardiovascolare o per ospedalizzazione per scompenso cardiaco non differiva tra questi 2 gruppi. L'analisi dell'andamento degli *endpoint* nei pazienti in monoterapia non ha rivelato differenze tra il trattamento con valsartan o con amlodipina, così come l'analisi dell'andamento degli *endpoint* nei pazienti in terapia di combinazione (valsartan o amlodipina + un altro farmaco) e SBP non controllata.

Alla luce dei risultati ottenuti, questa analisi dei dati provenienti dallo studio VALUE dimostra che i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, che ottengono un adeguato controllo pressorio con una monoterapia basata sull'utilizzo di valsartan o amlodipina, presentano una significativa riduzione degli outcome cardiovascolari rispetto a pazienti a rischio cardiovascolare che richiedono una terapia di combinazione per ottenere un adeguato controllo pressorio.

I dati presentati in questo report si basano su un'analisi dei dati provenienti dal *trial* VALUE. Al basale erano presenti delle differenze cliniche tra i soggetti dei gruppi comparati, quindi risulta difficile considerare come veritieri i risultati ottenuti o ritenerli secondari alla variabilità esistente tra le popolazioni in studio. Nonostante siano state utilizzate, ai fini dell'analisi, tecniche statistiche che includevano aggiustamenti per eventi cardiovascolari precedenti per dati pressori al basale e per dati pressori in corso di trattamento, non è possibile escludere l'influenza di *bias* indesiderati. Inoltre non era presente nello studio un adeguato numero di pazienti di etnie differenti tale da poter permettere una generalizzazione dei risultati a tutta la popolazione mondiale.

Parole chiave: eventi cardiovascolari maggiori, controllo pressorio, terapia di combinazione

Riferimento bibliografico: Weber MA et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens*. 2012 Sep 24.

L'influenza dei mass media e degli avvisi di sicurezza delle Agenzie Regolatorie sull'uso degli antidepressivi in Olanda e Regno Unito: risultati di un'analisi a 10 anni
A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La divulgazione delle informazioni mediche tramite i mass media e gli avvisi di sicurezza sull'uso dei farmaci da parte delle autorità regolatorie possono influenzare le opinioni e i

comportamenti sia degli operatori sanitari che dei pazienti. Diversi sono, infatti, gli studi che documentano gli effetti derivanti dai media e dagli interventi regolatori sulle decisioni mediche, sull'utilizzo dei servizi sanitari e sulle problematiche riguardanti la spesa farmaceutica. In molti studi è documentata l'influenza di tali interventi sull'uso dei farmaci antidepressivi. Tuttavia, queste evidenze non analizzano l'effetto che la divulgazione da parte delle Agenzie Regolatorie possono avere a lungo termine sull'uso di tali farmaci. Le Autorità Regolatorie hanno emanato diverse note informative riguardanti la restrizione dell'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) in pazienti di età <18 anni, nel 2003-2004, e nei giovani adulti, nel 2007-2008, a causa di una possibile correlazione tra l'uso di tali farmaci e il rischio di suicidio. Durante questi anni, le riviste scientifiche e i giornali britannici e olandesi hanno messo in atto una campagna divulgativa negativa su tale associazione.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare il trend di utilizzo degli SSRI tra gennaio 2000 e gennaio 2010 sia in Olanda che nel Regno Unito. Inoltre, è stato valutato se eventuali cambiamenti in tale trend potessero essere associati agli effetti combinati e a lungo termine di una ampia campagna negativa messa in atto dai mass media nel divulgare le decisioni restrittive intraprese dalle Autorità Regolatorie in merito alla correlazione tra l'uso di SSRI e rischio di suicidio. In Olanda, è stato, peraltro, analizzato l'impatto differenziale dei media in base alla categoria di medico prescrittore e alle fasce di età degli utilizzatori.

I dati di vendita dei farmaci antidepressivi, in Olanda e nel Regno Unito, sono stati forniti mensilmente dall'*IMS Health* (un *provider* che fornisce informazioni, servizi e tecnologie per il settore sanitario che opera in tutto il mondo) al fine di valutare a livello nazionale il *trend* di tali farmaci. In Olanda, i dati di vendita erano disponibili dal gennaio 2000 al gennaio 2006 per gli antidepressivi triciclici (TCA) e per altri antidepressivi (inibitori delle monoamminossidasi, IMAO), così come per gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI), mentre fino al luglio 2010 per gli SSRI. Nel Regno Unito, i dati di vendita erano, invece, disponibili dal gennaio 2000 al gennaio 2010 per tutte le classi di antidepressivi. Tali dati di vendita contenevano informazioni derivanti da strutture ambulatoriali ed ospedaliere con una copertura complessiva del 90% dei consumi farmaceutici in Olanda e Regno Unito. Sono stati, inoltre, utilizzati i dati (non ospedalieri) provenienti dal *database* olandese GIP contenente dati di prescrizione per gli SSRI stratificati per fasce d'età di utilizzatori dal 2000 al 2010. Il GIP copre, nel complesso, l'83% dell'intera popolazione olandese assistita. I dati di vendita sono stati raccolti in 3 gruppi principali: SSRI, TCA e altri antidepressivi (AA). Per ogni antidepressivo, l'uso mensile è stato convertito nella Dose Definita Die (DDD/1000 abitanti/die), che rappresenta la dose media di mantenimento di un farmaco in base all'indicazione d'uso principale nell'adulto. Il *trend* d'utilizzo degli SSRI è stato valutato mediante l'analisi di regressione con segmentazione delle serie temporali, mediante l'uso di uno specifico algoritmo. I gruppi d'età sono stati definiti come: bambini (0-14 anni), adolescenti (15-19 anni), giovani adulti (20-24 anni), adulti (25-64 anni) e anziani (>65 anni). I periodi analizzati, scelti sulla base della maggiore divulgazione delle misure regolatorie mediante i mass media, sono stati: gennaio 2003-dicembre 2004 e gennaio 2007-dicembre 2008. Come riferimento sono stati considerati i bienni gennaio 2000-dicembre 2002, gennaio 2005-dicembre 2006, oltre al periodo gennaio 2009-dicembre 2009.

In Olanda, l'uso degli SSRI è aumentato da 16,7 DDD/1000/die nel gennaio 2000 a 27,9 DDD/1000/die nel luglio 2010, mentre nel Regno Unito tale uso è raddoppiato da 24,7 DDD/1000/die nel gennaio 2000 a 50,1 DDD/1000/die nel dicembre 2009. In Olanda, l'uso di AA è aumentato da 3,3 DDD/1000/die nel 2000 a 8,3 DDD/1000/die nel 2005 e, nel Regno Unito, da 3,4 DDD/1000/die nel 2000 a 12,1 DDD/1000/die nel dicembre 2009. L'uso dei TCA è aumentato da 4,2 DDD/1000/die nel gennaio 2000 a 5,2 DDD/1000/die nel dicembre 2005 in Olanda, mentre dal 9,5 DDD/1000/die al 10,6 DDD/1000/die nel dicembre 2009 nel Regno Unito. Nel complesso, il maggior uso degli SSRI, così come dei TCA, nella popolazione britannica rispetto alla popolazione olandese è stato rispettivamente di 1,5 volte e 1,1 volte. Entrambe le popolazioni erano, invece, comparabili in termini di distribuzione per sesso ed età. L'analisi di regressione ha permesso, in Olanda, di osservare un effetto breve e temporaneo degli avvisi di sicurezza emanati dalle Agenzie Regolatorie sull'utilizzo complessivo degli antidepressivi. L'uso degli SSRI è aumentato dal 2000 al 2004, ma dopo il primo periodo di campagna mediatica, la crescita è rallentata fino al settembre 2005, per poi aumentare

nuovamente fino all'agosto 2007. L'uso degli SSRI si è poi stabilizzato, dopo il secondo periodo di campagna mediatica e fino al luglio 2010. Nel Regno Unito, l'uso degli SSRI non ha mostrato un *trend* negativo durante tale periodo, con episodi di crescita lenta durante i periodi di campagna mediatica e una rapida crescita fuori da tali periodi.

Per gli SSRI, l'analisi per singola molecola ha mostrato, in Olanda, una rapida crescita per citalopram ed escitalopram. Sebbene l'incremento complessivo nell'uso della paroxetina è stato modesto (8,2 DDD/1000/die), è risultato l'SSRI più frequentemente utilizzato in Olanda, con un incremento tra gennaio 2000 e maggio 2002, seguito da una riduzione fino all'ottobre 2004. Alla fine del primo periodo di divulgazione mediatica, l'uso della paroxetina in Olanda si è ridotto in maniera consistente fino al luglio 2010. Così come in Olanda, anche nel Regno Unito l'uso di citalopram ed escitalopram aumentava esponenzialmente nel periodo sotto osservazione. La fluoxetina, l'SSRI più utilizzato nel Regno Unito, ha mostrato un modesto incremento da 11,2 DDD/1000/die a 13,9 DDD/1000/die nel periodo 2000-2010. Nel complesso, il consumo di paroxetina è diminuito da 7,3 DDD/1000/die nel gennaio 2000 a 4,3 DDD/1000/die nel dicembre 2009.

Per quanto riguarda le categorie di medici prescrittori, l'analisi dei dati ha evidenziato che i medici di medicina generale (MMG) olandesi hanno prescritto la quota maggiore di SSRI (80,4%, IC 95%: 80,3-80,6). I MMG hanno prescritto assiduamente SSRI dal gennaio 2000 al settembre 2004. Alla fine del primo periodo in esame, la prescrizione di SSRI da parte di tale classe medica è diminuita leggermente fino al gennaio 2006 per poi stabilizzarsi tra l'aprile 2008 e il dicembre 2009. Le prescrizioni di paroxetina da parte dei MMG ha mostrato un *trend* in crescita dal gennaio 2000 al settembre 2004. Alla fine del primo periodo di campagna mediatica, le prescrizioni di paroxetina hanno mostrato un *trend* negativo, che si è ridotto fino al dicembre 2009. Dal dicembre 2009, le prescrizioni di citalopram da parte dei MMG olandesi hanno raggiunto quasi lo stesso livello delle prescrizioni di paroxetina. In Olanda, contemporaneamente all'avviso dei possibili rischi associati all'uso della paroxetina, si è ridotto il numero di prescrizioni da parte dei MMG dopo il primo periodo di divulgazione mediatica fino al dicembre 2009. Le prescrizioni specialistiche di citalopram sono aumentate esponenzialmente fino alla fine del primo periodo in studio.

La valutazione dei dati in funzione delle fasce d'età degli utilizzatori ha mostrato che in Olanda l'uso degli SSRI nei bambini, adolescenti e adulti è diminuito in maniera modesta dopo il primo periodo di diffusione degli avvisi di sicurezza. Inizialmente, l'uso degli SSRI è aumentato nei giovani adulti; tuttavia, dalla fine del primo periodo in studio l'uso è calato fino al 2010. L'uso degli SSRI negli anziani è cresciuto durante l'intero periodo di osservazione. Nello specifico, il trend dei consumi degli SSRI, in Olanda, ha mostrato una crescita nell'uso di citalopram, escitalopram e sertralina in tutte le fasce d'età. Tale crescita è stata parzialmente interrotta durante il primo periodo in studio, principalmente nei gruppi giovani (bambini, adolescenti e giovani adulti). Una costante diminuzione nell'uso di paroxetina è stata determinata prima del primo periodo in studio (2002) nei bambini (da 0,06 a 0,005 DD/1000/die), adolescenti (da 1,9 a 0,3 DD/1000/die) e giovani adulti (da 6,7 a 2,2 DD/1000/die). Contrariamente, gli adulti hanno utilizzato maggiormente la paroxetina nel periodo 2000-2004 (da 15,5 a 18,4 DD/1000/die) piuttosto che dopo il primo periodo di campagna negativa, in cui tale uso si è ridotto a 13,5 DDD/1000/die nel 2010. Un simile effetto è stato osservato negli anziani, poiché la paroxetina ha raggiunto un picco nel 2004 (14,5 DD/1000/die), per poi diminuire dopo il primo periodo fino a 13,3 DDD/1000/die nel 2010.

I principali cambiamenti osservati nel trend d'uso degli SSRI sono stati associati all'ampia campagna mediatica volta a divulgare gli avvisi di sicurezza emananti dalle Autorità Regolatorie, nei due bienni presi in considerazione (2003-2004 e 2007-2008) e che tali effetti variavano in funzione della specifica molecola, del Paese e (solo dati olandesi) delle fasce d'età di utilizzatori.

Secondo gli autori, questo studio presenta importanti punti di forza così come dei limiti. Tra i punti di forza, vi sono l'analisi a lungo termine nel trend d'uso degli antidepressivi sia in Olanda che nel Regno Unito (disponibilità di dati nazionali), il confronto tra due Paesi del Nord Europa e l'inclusione di tutte le classi di farmaci antidepressivi (non solo quelle oggetto degli avvisi di sicurezza). Sebbene l'influenza della campagna mediatica rappresenti solo uno dei fattori che possono influenzare l'uso dei farmaci (altri fattori potrebbero essere i sistemi e le politiche di

rimborso, le linee guida o la *compliance* dei pazienti), la scelta dei periodi di divulgazione mediatica delle misure restrittive emanate dalle Autorità Regolatorie è confermata da un'analisi sistematica, che rappresenta anch'essa un altro punto di forza importante di tale studio. I limiti riguardano, innanzitutto, il fatto che sono state utilizzate due distinte fonti di dati sull'uso degli SSRI (*IMS Health* per i dati di vendita in Olanda e Regno Unito e il database GIP per i dati di prescrizione olandesi). Tuttavia, nessuna delle due fonti ha fornito informazioni sulle caratteristiche dei pazienti o informazioni dettagliate sulle dinamiche di prescrizione. Inoltre, i dati di farmacoutilizzazione sono stati confrontati mediante l'uso della DDD/1000 abitanti/die, che rappresenta la metodologia migliore negli studi di farmacoutilizzazione per il confronto tra molecole utilizzate in differenti Paesi. Un altro limite dello studio è dato dalla mancanza della modifica delle dosi pediatriche, poiché l'uso della DDD è limitato ai soli adulti. Pertanto, potrebbe esservi una sottostima nel consumo degli antidepressivi nelle fasce d'età giovani con la conseguente necessità di interpretare cautamente i dati riferiti a tali categorie.

Infine, il periodo di tempo in cui vi è stata un'ampia divulgazione mediatica in merito al rischio di suicidio associato all'assunzione degli SSRI è coinciso con i cambiamenti nell'uso di tali farmaci sia in Olanda che nel Regno Unito dal 2000 al 2010. I risultati dello studio di Hernandez et al. confermano un'associazione forte, ma non causale, nell'intero periodo di 10 anni in entrambi i Paesi. Tuttavia, l'analisi ha dimostrato che tali cambiamenti erano temporanei, farmaco-specifici e più accentuati nei bambini e giovani adulti. Nonostante l'emanazione di avvisi di sicurezza da parte delle Agenzie Regolatorie così come le campagne mediatiche volte a divulgare tali misure regolatorie, l'incremento doppio, in 10 anni, nell'uso degli SSRI indica che tali interventi non hanno un significativo impatto sul trend complessivo in aumento dell'uso degli SSRI sia in Olanda che Regno Unito.

Parole chiave: antidepressivi, SSRI, rischio di suicidio, Agenzie Regolatorie, farmacoutilizzazione

Conflitti d'interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche

Riferimento bibliografico:

Hernandez J et al. A 10-Year Analysis of the Effects of Media Coverage of Regulatory Warnings on Antidepressant Use in The Netherlands and UK. *PLoS One*. 2012;7(9):e45515. doi: 10.1371/journal.pone.0045515. Epub 2012 Sep 20.

Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Gli effetti avversi (EA) sono una causa importante di fallimento del trattamento con i farmaci antiepilettici (FAE). Essi non solo determinano l'interruzione del trattamento fino nel 25% dei pazienti, ma precludono anche la possibilità di raggiungere le dosi pienamente efficaci e compromettono l'aderenza alla terapia. Pertanto gli EA dei FAE sono un'importante fonte di disabilità, di morbilità e mortalità, e un sostanziale fardello in termini di ricorso ai sistemi sanitari e di costi.

In questa discussione sui profili degli EA dei FAE è evidenziata la rilevanza clinica di questi effetti indesiderati e sono fornite raccomandazioni pratiche per la loro prevenzione, valutazione e gestione.

La frequenza riportata in una data popolazione degli EA dei FAE dipende dal metodo di valutazione. Le interviste non strutturate o le segnalazioni spontanee sottostimano il carico degli effetti tossici dei FAE, mentre i metodi di *screening* (ad es., questionari o *checklist*) possono fornire una sovrastima. Per lo *screening* degli EA dei FAE sono oggi disponibili metodi standardizzati, alcuni dei quali adattati ai pazienti pediatrici. Questi metodi differiscono nello scopo, nei domini degli effetti tossici indagati, nella modalità di somministrazione e nella lunghezza; la selezione del metodo più appropriato dovrebbe quindi essere fatta con attenzione, in relazione all'impegno previsto. In un adatto contesto, i metodi di *screening* offrono molti vantaggi: 1) permettono una migliore definizione e quantificazione degli effetti

tossici; 2) favoriscono l'ottimizzazione del trattamento, attraverso la diminuzione degli effetti tossici dei farmaci, con il conseguente miglioramento della qualità di vita correlata allo stato di salute; 3) permettono di identificare le popolazioni ad alto rischio per gli effetti tossici dei FAE. Il carico degli effetti tossici percepito dal paziente correla con il controllo delle crisi: è minore negli individui liberi dalle crisi, è maggiore in quelli farmaco-resistente. Altri fattori di rischio per i gli effetti tossici dei FAE auto-percepiti comprendono la politerapia, i disordini dell'umore, il genere femminile, l'età infantile e la vecchiaia.

Gli EA dei FAE si concentrano in 5 classi biologicamente plausibili: cognizione e coordinazione; umore e affettività; sonno; tegumenti e mucose; peso e mal di testa. La rilevanza di questa classificazione trova un supporto nel fatto che l'aumento degli effetti tossici entro ciascuna classe si associa a un peggioramento della qualità della vita correlata allo stato di salute. Di seguito gli EA dei FAE saranno descritti in accordo a una versione modificata della classificazione dell'OMS, che distingue gli EA in 5 tipi (Tabella 1). Come per altre classificazioni, anche questa ha dei limiti, dato che l'attribuzione di un EA a una specifica classe può essere difficile ed è soggetta a interpretazioni.

Tabella 1. EA dei FAE in base a una versione modificata della classificazione dell'OMS.

Tipo	Descrizione
A	Correlati ai meccanismi d'azione del farmaco. Comuni (1-10%) o molto comuni (>10%). Acuti. Dipendenti dalla dose o dalla concentrazione plasmatica. Prevedibili. Reversibili.
B	Correlati alla vulnerabilità individuale (immunologica, genetica o da altri meccanismi). Non comuni (0,1-1%) o rari (<0,1%). Sviluppano nelle prime settimane di trattamento. Imprevedibili. Ad alta morbilità e mortalità. Reversibili.
C	Correlati alla dose cumulativa del farmaco. Comuni (1-10%). Cronici. In gran parte reversibili.
D	Correlati all'esposizione prenatale al farmaco (ad es., la teratogenesi) o la cancerogenesi. Non comuni (0,1-1%). Ritardati. Dose-dipendenti. Irreversibili.
E	Interazioni avverse tra farmaci. Comuni (1-10%). Prevedibili. Reversibili.

Effetti di tipo A

I più rappresentativi sono quelli che interessano il sistema nervoso centrale (SNC), compresi sonnolenza, spossatezza, capogiri, instabilità, visione doppia o confusa, difficoltà di concentrazione, problemi di memoria, irritabilità e depressione. Gli effetti sedativi, da una modesta sonnolenza o stanchezza a una profonda letargia, sono più frequenti e severi nel caso dei FAE più vecchi: il fenobarbitale, il primidone e le benzodiazepine. I disturbi della coordinazione, comprendono i capogiri, l'instabilità, le vertigini, lo sbilanciamento, l'atassia, le difficoltà della deambulazione, il nistagmo, la diplopia e i tremori. Tutti i FAE di prima generazione, in particolare la carbamazepina, la fenitoina, il primidone e le benzodiazepine, si associano a un sostanziale rischio di difficoltà della coordinazione. Tuttavia, questi effetti insorgono anche con i FAE di seconda generazione. Il rischio è particolarmente alto per la oxcarbazepina, la lamotrigina, il topiramato e il pregabalin, mentre non è significativamente aumentato per il levetiracetam o il gabapentin, a qualsiasi dose. Anche la eslicarbazepina acetato, la lacosamide e la retigabina si caratterizzano per gli effetti avversi dose-limitanti sulla coordinazione. I disturbi cognitivi, come i problemi di memoria e le difficoltà di concentrazione, interessano circa il 48% dei pazienti con epilessia in monoterapia antiepilettica stabile. Tra i FAE di prima generazione i barbiturici e le benzodiazepine sono quelli che esercitano i maggiori effetti negativi sulle capacità cognitive, che tipicamente sono accentuate in caso di politerapia. Tra i FAE più nuovi, il topiramato sembra avere un rischio maggiore per le difficoltà dell'attenzione e un specifico effetto sulla funzione verbale e sul linguaggio. Gli EA psichiatrici interessano il 10-20% dei pazienti epilettici che assumono FAE. Questi effetti comprendono i cambiamenti del comportamento o della personalità (irritabilità, iperattività, agitazione e comportamento aggressivo), depressione e psicosi. Nel 2008 la FDA, sulla base dei risultati di una metanalisi di 199 *trial* clinici su 11 FAE, ha emanato un *warning* relativo all'aumento del rischio di ideazione e di comportamento suicidario in corso di trattamento con FAE. Tuttavia il rischio di EA psichiatriche varia considerevolmente tra i farmaci e, quando confrontati ad altri FAE, i barbiturici, il vigabatrin, la tiagabina, il topiramato, il levetiracetam, la zonisamide e il felbamato sono quelli a cui si associa un rischio maggiore. Evidenze crescenti suggeriscono che

la vulnerabilità individuale giochi un ruolo importante. Così una storia psichiatrica positiva sembra essere un fattore di rischio importante per lo sviluppo di EA psichiatriche in corso di terapia con FEA.

Effetti di tipo B o idiosincrasici

I meccanismi che li sottendono comprendono il danno cellulare diretto da parte del farmaco o di suoi metaboliti, le reazioni di ipersensibilità immuno-mediate e, meno frequentemente, le interazioni del farmaco o di suoi metaboliti con bersagli atipici nell'organismo. I più comuni tra gli EA di tipo B dei FAE comprendono le reazioni cutanee, ematologiche, epatiche e pancreatiche. I *rash* maculopapulari sono stati riportati nel 5-17% dei pazienti che iniziano la terapia con la carbamazepina, la fenitoina, il fenobarbitale e la lamotrigina. Le reazioni mucocutanee severe come il *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), la sindrome di Stevenson-Johnson e la necrolisi epidermica tossica interessano 1-10/10000 nuovi utilizzatori di questi farmaci. I fattori di rischio per le reazioni cutanee comprendono la predisposizione genetica, l'età pediatrica o la vecchiaia, la storia di reazioni cutanee da altri farmaci, la dose iniziale alta e gli schemi con rapido scalaggio, i concomitanti disordini del sistema immunitario e l'impiego contemporanei di specifici farmaci. Possono essere anche implicate malattie infettive, come nel caso della DRESS, in cui si sospetta che la riattivazione dello *human herpes virus 6* possa avere un ruolo patogenetico. La presenza del polimorfismo *HLA-B*1502* correla fortemente con la sindrome di Stevenson-Johnson e con la necrolisi epidermica tossica carbamazepina-indotta in pazienti di origine asiatica; evidenze suggeriscono che questi dati si possano applicare anche alla fenitoina, alla lamotrigina e alla oxcarbazepina. È stato dimostrato che anche il polimorfismo *HLA-A*3101* si associa al rischio di reazioni cutanee multiple indotte dalla carbamazepina in popolazioni cinesi, giapponesi ed europee. Alcuni FAE possono causare discrasie ematiche potenzialmente mortali. Il rischio di anemia aplastica è maggiore per il felbamato, con una incidenza di 126/1000000 utilizzatori/anno confrontata a 2/1000000/anno per la popolazione generale. I predittori dell'anemia aplastica indotta dal felbamato comprendono: storia di citopenia, precedenti disordini autoimmunitari e un titolo positivo per gli anticorpi antinucleari. L'anemia aplastica può anche insorgere in pazienti trattati con altri FAE: l'esposizione a questi farmaci è stata associata a un aumento di 9 volte del rischio di anemia aplastica. La carbamazepina è il FAE con il maggior potenziale per l'insorgenza di agranulocitosi. Effetti epatotossici FAE-indotti possono manifestarsi sia in modo isolato sia assieme alla DRESS. In uno studio epidemiologico condotto negli USA è stato rilevato che i FAE sono la quarta più comune causa di necrosi epatica indotta da farmaci che ha portato al trapianto di fegato, preceduti solo dal paracetamolo, dall'isoniazide e dal propiltiouracile. Il felbamato e il valproato si caratterizzano per il più alto potenziale per l'epatotossicità severa. Per il felbamato il rischio di insufficienza epatica fatale è stimato a 1/26000-34000 pazienti esposti; per il valproato la fatalità stimata è circa 1/10000-49000 pazienti nel caso della popolazione complessiva e circa 1/500 pazienti pediatriche ad alto rischio (età <2 anni, disordini metabolici congeniti e politerapia). Altra complicazione seria del valproato è la pancreatite acuta. L'incidenza di questo disordine è stimata essere 1/40000, ma questo valore potrebbe essere sottostimato. I fattori di rischio per la pancreatite acuta da valproato comprendono l'età <20 anni, la politerapia, l'encefalopatia cronica e l'emodialisi.

Effetti di tipo C

I cambiamenti ponderali sono un tipico EA di tipo C che può comportare un serio pericolo per la salute, compromettere l'autostima e portare a non-aderenza o a interruzione del trattamento. Calo ponderale può essere causata dal topiramato, dalla zonisamide, dal felbamato, dallo stiripentolo e dalla rufinamide. Sebbene potenzialmente benefico per i pazienti in sovrappeso/obesi, il calo ponderale può essere problematico per i pazienti con vulnerabilità nutrizionale. L'aumento ponderale si associa più comunemente al valproato, al gabapentin, al pregabalin, al vigabatrin, alla retigabina e in misura minore alla carbamazepina, e si associa a un aumento del rischio di ipertensione, di diabete mellito di tipo 2, di dislipidemia e di malattia cardiovascolare. Il trattamento a lungo termine con FAE può anche causare anomalie nella salute ossea, portare a disfunzioni sessuali e a disordini riproduttivi. Un calo della densità minerale ossea è stata associata in particolare alla fenitoina e ai barbiturici; questo può condurre ad aumento del rischio di fratture. Anche la carbamazepina e il valproato possono esercitare un effetto negativo sulla salute ossea, ma i dati non sono coerenti. Un serio EA di

tipo C è la perdita bilaterale del campo visivo indotta dal vigabatrin, è irreversibile e può peggiorare con il proseguimento del trattamento. La prevalenza varia tra il 14% e il 92%. Fattori di rischio suggeriti comprendono il genere maschile, l'età più avanzata, la dose cumulativa e la dose media giornaliera di vigabatrin e la durata dell'esposizione.

Effetti di tipo D

L'esposizione prenatale ai FAE, in particolare nel corso del primo trimestre di gravidanza, si associa a un aumento da 2-3 volte della frequenza di malformazioni congenite maggiori. Il rischio è più alto in caso di politerapia e variabile tra i FAE: il valproato e la fenitoina sono quelli a cui si associa il maggior rischio, quando confrontati alla carbamazepina, al fenobarbitale e alla lamotrigina. Nel caso del valproato il rischio è chiaramente dose-correlato, mentre per la carbamazepina, il fenobarbitale e la lamotrigina è stata dimostrata una correlazione con la dose nel registro EURAP, ma non in tutti gli studi. Data la scarsità dei dati disponibili, il potenziale teratogenico dei FAE più nuovi e della lamotrigina rimane non chiaro, nonostante alcuni dati indichino un rischio maggiore per il topiramato rispetto alla lamotrigina. Per il valproato l'esposizione prenatale aumenta anche il rischio di sviluppo cognitivo postnatale compromesso. Ad oggi non vi sono evidenze conclusive per gli altri FAE. In studi su animali sono stati descritti gli effetti cancerogenici di certi FAE, in particolare del fenobarbitale e della fenitoina; tuttavia la rilevanza clinica di questi dati è incerta. Ciononostante, il trattamento a lungo-termine con la fenitoina può causare il cosiddetto pseudo-linfoma, un raro disordine che mima clinicamente e istologicamente il linfoma maligno e che si risolve dopo l'interruzione dell'assunzione del farmaco. Poiché la diagnosi errata non è infrequente, essa può condurre a chemioterapia non necessaria. Rari casi di pseudo-linfoma sono stati anche descritti nel caso di altri FAE.

Effetti di tipo E

Le interazioni avverse tra farmaci sono comuni in caso di trattamento con FAE e, per diverse ragioni, di solito sono clinicamente rilevanti: 1) molti FAE sono caratterizzati da stretto indice terapeutico e minimi cambiamenti farmacocinetici possono risultare sia in diminuita efficacia sia in aumento degli effetti tossici; 2) molti FAE influenzano l'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci; 3) molti FAE sono substrati degli stessi enzimi: dato che questi farmaci sono tipicamente assunti per molti anni, è alta la probabilità che, in un qualsiasi momento della vita, i pazienti epilettici possano sperimentare interazioni con altri farmaci impiegati per trattare disordini intercorsi o concomitanti. Inoltre, le interazioni avverse tra farmaci possono insorgere quando due o più FAE sono co-prescritti, un'eventualità comune per i pazienti con epilessia difficile da trattare. Le interazioni avverse farmacocinetiche sono particolarmente comuni con i FAE di prima generazione, dato che essi possono indurre o inibire gli enzimi che metabolizzano i farmaci. Induzione enzimatica si realizza con la carbamazepina, la fenitoina, il fenobarbitale e il primidone. Questi FAE diminuiscono la concentrazione sierica e l'efficacia di un ampio gruppo di agenti somministrati contemporaneamente, compresi farmaci antimicrobici, immunosoppressori, contraccettivi orali, di interesse cardiovascolare, psicotropi, antineoplastici e altri FAE. L'inibizione enzimatica è causata più tipicamente dal valproato, che aumenta la concentrazione plasmatica di altri farmaci, compresi la lamotrigina e il fenobarbitale. Sebbene il potenziale della maggior parte dei FAE di seconda generazione per le interazioni avverse tra farmaci sia diminuito, essi non sono "liberi" da interazioni clinicamente rilevanti. Ad esempio, la oxcarbazepina, la lamotrigina, la eslicarbazepina acetato, la rufinamide, il felbamato e - a dosi >200 mg/die - il topiramato, possono diminuire la concentrazione plasmatica di alcuni contraccettivi orali steroidei. Come per i più vecchi farmaci, molti FAE di seconda generazione sono substrati degli enzimi che metabolizzano i farmaci e sono, pertanto, soggetti agli effetti della induzione o inibizione enzimatica. Tra i FAE disponibili, solo il gabapentin e il pregabalin sembrano non causare (o essere bersaglio di) interazioni metaboliche avverse tra farmaci. Anche le interazioni farmacodinamiche al sito d'azione sono importanti nel corso del trattamento con FAE. In particolare, le crescenti evidenze suggeriscono che la coprescrizione di FAE con il medesimo meccanismo d'azione primario possa tradursi in un potenziamento dei loro rispettivi effetti neurotossici.

Popolazioni speciali

La valutazione degli EA, in particolare quelli associati alla disabilità intellettive, può essere difficoltosa nei bambini piccoli. Rispetto agli adulti i bambini possono essere più vulnerabili agli EA, e il profilo degli effetti tossici degli specifici FAE può differire tra i bambini e gli adulti. In particolare, le difficoltà comportamentali (l'iperattività, l'insonnia e l'aggressività) indotte dai barbiturici o dalle benzodiazepine sono più frequenti nei bambini rispetto agli adulti. I bambini sono anche a più alto rischio di reazione idiosincrasiche. L'incidenza della sindrome di Stevenson-Johnson è stata stimata pari ad almeno 1/100 bambini e a 3/1000 adulti. Anche gli effetti epatotossici indotta dal valproato sono più comuni nella popolazione pediatrica, in particolare tra i bambini di età <2 anni. Anche le persone anziane sono a più alto rischio di EA, non solo a causa dei cambiamenti correlati all'età che interessano la farmacocinetica e la farmacodinamica, ma anche per le possibili interazioni con i farmaci impiegati per il trattamento delle comorbidità. In questa popolazione i disturbi cognitivi indotti dai FAE possono esacerbare i difetti cognitivi preesistenti, mentre i disturbi della coordinazione possono causare cadute e fratture. Anche le reazioni idiosincrasiche possono essere più comuni tra gli individui più vecchi, in particolare quando non sono adottate precauzioni, quali l'impiego di dosi iniziali e di mantenimento più basse. Le persone con difetti dell'apprendimento sono un'altra popolazione ad alto rischio, a causa dei potenziali fattori predisponenti agli effetti tossici dei FAE, come il sottostante danno cerebrale, gli errori metabolici congeniti e la suscettibilità a prescrizioni inappropriate, compresa l'eccessiva *polypharmacy*. Inoltre, gli individui con disabilità dell'apprendimento sono talvolta incapaci di riportare i sintomi della neurotossicità, come la sedazione, le disfunzioni cognitive, le difficoltà della coordinazione e i disturbi della vista. Anche l'accertamento dei cambiamenti comportamentali, indicativo di un sottostante effetto tossico dei FAE, può essere difficoltoso. Le donne in età fertile necessitano di attenzioni speciali. Accanto agli effetti teratogeni, i FAE possono anche causare disordini endocrini riproduttivi. Ad esempio, l'impiego del valproato è stato associato all'aumentata incidenza di sindrome dell'ovaio policistico e di iperandrogenismo. L'interazione tra i FAE e i contraccettivi orali è un'ulteriore aspetto degno di considerazione: i FAE che inducono gli enzimi che metabolizzano i farmaci diminuiscono l'efficacia dei contraccettivi orali, mentre i contraccettivi orali aumentano la *clearance* della lamotrigina e del valproato, con il rischio potenziale di insorgenza di crisi epilettiche. In particolare, l'interazione tra la lamotrigina e i contraccettivi orali segue un andamento ciclico: diminuzione della concentrazione plasmatica della lamotrigina nel corso dei 21 giorni di assunzione della pillola, seguita da un brusco aumento nel corso dell'intervallo di 7 giorni di mancata assunzione.

Prevenzione e gestione

La minimizzazione degli EA dei FAE è un processo che si compone di più stadi, che richiede l'implementazione delle misure di prevenzione, l'attento monitoraggio, il pronto intervento quando necessario. Affinché questo approccio abbia successo è essenziale una "alleanza terapeutica" tra il paziente e il medico. Il primo stadio del processo consiste nella prevenzione degli EA dei FAE, che si intraprende adattando la scelta del farmaco alle caratteristiche dell'individuo. Ad esempio, una storia psichiatrica indica cautela rispetto all'impiego di FAE con potenziali effetti psicotropi negativi, come il topiramato e il levetiracetam. Ugualmente gli individui che necessitano di altri farmaci per il trattamento dei disordini associati, beneficeranno dal ricevere un FAE con basso potenziale di interazione. Altri gruppi di pazienti richiedono attenzioni speciali. Per esempio gli individui di origine asiatica, per i quali la scelta della carbamazepina dovrebbe essere valutata previa genotipizzazione per il polimorfismo *HLA-B*1502*, che se positivo indica la necessità di prescrivere un altro FAE. Il rischio di EA da FAE può essere diminuito intraprendendo la terapia con basse dosi, poi aumentate gradualmente. Dato che molti EA da FAE sono dose-dipendenti, dovrebbero essere intrapresi sforzi per raggiungere la dose di mantenimento minima efficace. Questo approccio è di particolare importanza nel caso dei pazienti con epilessia di nuova diagnosi, le cui crisi tipicamente sono controllate nel 50% dei casi con una monoterapia a bassa dose. Il secondo stadio per minimizzare gli EA da FAE consiste nell'effettuare un monitoraggio clinico regolare. I pazienti dovrebbero essere istruiti nel riconoscere i segni e i sintomi degli effetti tossici dei FAE, e il loro *status* clinico dovrebbe essere periodicamente revisionato. In alcuni casi, la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei FAE può essere di aiuto per la conferma degli effetti tossici, in particolare quando i sintomi soggettivi sono di difficile valutazione, come nel caso dei bambini

e dei pazienti con difficoltà di apprendimento. Tuttavia gli intervalli di riferimento delle concentrazioni plasmatiche dei FAE hanno un valore puramente statistico e la diagnosi degli effetti tossici dovrebbe essere principalmente clinica. Almeno nelle seguenti situazioni gli *screening* di laboratorio dovrebbero essere messi in atto: prima di iniziare il trattamento, per stabilire la linea di base verso la quale confrontare ogni cambiamento nello *status* clinico; per i gruppi ad alto rischio, che impiegano farmaci ad alto potenziale di effetti tossici, come il felbamato; nelle persone con compromissioni delle capacità di comunicare; quando si sospetta una reazione idiosincrasica. Per le reazioni idiosincrasiche esistono test specifici che dipendono dalla natura della reazione. Nel caso di pazienti con manifestazioni apparentemente ristrette a un organo (ad es., *rash* cutaneo maggiore, epatite, pancreatite) dovrebbe essere eseguito un intero pannello di test di laboratorio, per escludere coinvolgimenti più ampi. In caso di sviluppo di EA, la gestione dipende non solo dal tipo di reazione, ma anche dalle condizioni dell'individuo. Molti degli EA di tipo A migliorano e si risolvono con la diminuzione della dose. Gli effetti intermittenti a carico del SNC e associati alle eccessive fluttuazioni della concentrazione plasmatica del FAE possono essere gestite o frazionando la dose giornaliera in un numero maggiore di somministrazioni, oppure, per specifici FAE, ricorrendo a formulazioni a rilascio controllato. In altri pazienti potrebbe essere indicato lo *switching* a un FAE differente, con un diverso profilo di tollerabilità. Per alcuni pazienti il fatto di tollerare gli EA è il prezzo necessario da pagare per mantenere un adeguato controllo delle crisi; tuttavia dovrebbe essere posta attenzione al rischio di sovra-trattamento. In particolare, alcuni pazienti con epilessia farmaco-resistente possono soffrire maggiormente per gli EA del trattamento piuttosto che per le manifestazioni della malattia. In genere gli EA severi di tipo B richiedono l'immediata interruzione della somministrazione del FAE che li ha provocati. Almeno per i pazienti in monoterapia dovrebbe essere immediatamente intrapreso un altro FAE, per minimizzare il rischio di *breakthrough* delle crisi e di *status epilepticus*. Il FAE sostituito dovrebbe consentire una rapida titolazione e caratterizzarsi per un basso rischio di cross-reattività con quello che ha causato la reazione. La cross-reattività si realizza molto comunemente tra composti strutturalmente correlati, come i FAE aromatici (fenobarbitale, primidone, carbamazepina, fenitoina), ma può anche manifestarsi tra i FAE aromatici e la lamotrigina. Le reazioni idiosincrasiche severe necessitano di trattamenti *ad-hoc*. Ad esempio la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica dovrebbero essere gestite in un centro ustionati. La gestione degli EA di tipo C dovrebbe considerare con attenzione la patofisiologia e la reversibilità del disordine. La diminuzione della densità minerale ossea può trovare giovamento dalla supplementazione di vitamina D. L'anemia megaloblastica associata a deficit di folati risponde al trattamento con folati. Per alcune EA di tipo C come l'aumento ponderale, lo *switching* a un altro farmaco può essere di aiuto, in particolare quando le misure alternative, come il controllo della dieta, hanno fallito. Gli EA di tipo E possono essere di solito gestite attraverso appropriati aggiustamenti della dose.

I medici sono sempre più coscienti del fatto che gli EA sono un importante determinante della qualità della vita correlata allo stato di salute. L'introduzione degli ultimi 20 anni di 15 nuovi FAE ha espanso la possibilità di adattare il trattamento al paziente e di migliorare il profilo di tollerabilità di alcuni FAE, con conseguenti effetti positivi sugli *outcome*. Tuttavia per molti FAE di seconda generazione sono disponibili dati inadeguati per aspetti importanti di sicurezza come ad esempio il rischio teratogenico. Per i farmaci di più recente introduzione i dati di tollerabilità sono quelli raccolti nel corso dei *trial* clinici randomizzati, cioè in un contesto poco rappresentativo della pratica clinica di *routine* e dove i pazienti a più alto rischio sono esclusi. Inoltre, gli EA seri spesso sono stati individuati molto dopo l'approvazione alla commercializzazione del farmaco: i difetti della visione indotti dal vigabatrin sono stati riportati 9 anni dopo l'immissione in commercio del farmaco; l'associazione tra l'impiego della lamotrigina e l'insorgenza di meningite asettica, che ha recentemente indotto la FDA a emanare un *warning*.

Le nuove strategie per identificare i FAE con profilo clinico migliore, lo studio dei dati farmacoepidemiologici per identificare i profili individuali dei pazienti che aumentano il rischio per specifici EA, i successi della farmacogenetica e la ricerca dei biomarker per differenti aspetti degli effetti tossici dei FAE permetteranno in futuro di migliorare i trattamenti dei pazienti epilettici.

Nonostante l'aumento del numero delle opzioni farmacologiche, vi sono ancora necessità cliniche non esaudite: fino al 30% dei pazienti epilettici non raggiunge il controllo delle crisi con i farmaci oggi disponibili; per molti altri gli EA o le controindicazioni fanno sì che questi farmaci non siano opzioni sostenibili. Per questi pazienti rimane come unica opzione il solo trattamento chirurgico. Sebbene la comune nomenclatura indichi i trattamenti disponibili come 'antiepilettici', questi in effetti sono indirizzati ai sintomi (le crisi) dell'epilessia. Nella prospettiva della ricerca di nuove terapie, i ricercatori si dividono tra coloro che chiedono lo sviluppo di farmaci anticonvulsivanti con nuovi meccanismi d'azione, utili per erodere la proporzione dei pazienti per i quali i trattamenti disponibili non sono efficaci, e coloro che ritengono invece che sia venuto il tempo di pensare a trattamenti 'antiepilettogenici', cioè indirizzati ai meccanismi patogenetici dell'epilessia. In futuro i trattamenti antiepilettogenici senza dubbio andranno a implementare gli strumenti attuali e a compensare i *gap* che riguardano l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti oggi disponibili ai pazienti epilettici.

Parole chiave: farmaci antiepilettici, effetti avversi, revisione.

Riferimento bibliografico:

Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11:792-802.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università di Brescia) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.