



Newsletter numero 152 del 15.09.2014

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

- o Modalità di utilizzo delle statine nell'assistenza primaria in Sud Italia: i database delle prescrizioni possono essere usati per monitorare l'aderenza a lungo termine al trattamento?
- o Atomoxetina nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività e ideazione suicidaria
- o Revisione sistematica e meta-analisi sulla sicurezza della terapia ormonale sostitutiva e della contraccezione orale nel lupus eritematoso sistemico
- o Effetti dell'allattamento al seno su figli di donne in cura con farmaci antiepilettici: Esiti cognitivi all'età di 6 anni
- o Revisione sistematica e meta-analisi valutante il profilo degli eventi avversi e la tollerabilità della nicergolina

**Modalità di utilizzo delle statine nell'assistenza primaria in Sud Italia: i database delle prescrizioni possono essere usati per monitorare l'aderenza a lungo termine al trattamento?**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le patologie cardiovascolari (CVD) sono una delle principali cause di mortalità nei Paesi occidentali e l'ipercolesterolemia è un fattore di rischio noto. Numerose evidenze hanno dimostrato l'efficacia delle statine nella prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria, perciò nell'ultima decade il loro consumo è aumentato notevolmente.

Per ottimizzare l'utilizzo dei farmaci ipolipemizzanti, nel 2004 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha modificato i criteri di rimborsabilità (NOTA 13), stabilendo che l'acquisto di statine era rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in pazienti con ipercolesterolemia o iperlipidemia familiare con rischio a 10 anni di CVD > 20% (prevenzione primaria), e in pazienti con un pregresso evento cardio/cerebrovascolare, inclusi quelli affetti da diabete mellito (prevenzione secondaria).

Conseguentemente, nel 2008 in Campania, un intervento regionale di politica sanitaria ha incoraggiato la prescrizione di due statine a brevetto scaduto, simvastatina e pravastatina, in pazienti ad alto rischio che dovevano iniziare la terapia. Tra gli scopi secondari dell'intervento c'era quello di promuovere l'aderenza al trattamento, che si sa essere scarsa nella popolazione generale, per trarre pieno beneficio dall'effetto protettivo delle statine, in termini sia di outcome cardiovascolari, che di riduzione dei costi sanitari.

Ad oggi non sono stati stabiliti dei predittori affidabili di non-aderenza alla terapia con questi farmaci.

Lo scopo dello studio è descrivere le modalità prescrittive delle statine nell'assistenza primaria, in relazione agli interventi regionali e nazionali di politica sanitaria, e valutare tassi e predittori di scarsa aderenza alla terapia, nei pazienti afferenti all'USL di Caserta.

È stato condotto uno studio retrospettivo di farmacoutilizzazione, utilizzando i dati registrati nel database Arianna tra il 2004 e il 2010. Il database, costituito dall'USL di Caserta nel 2000, contiene informazioni riguardanti quasi 400.000 pazienti, registrati nelle liste di 289 Medici di Medicina Generale (MMG), incluse le caratteristiche demografiche e le prescrizioni di farmaci rimborsati dal SSN, classificati in accordo al sistema ATC, associate alla diagnosi clinica, codificata mediante International Classification of Disease, 9<sup>th</sup> revision, Clinical Modification (ICD-9). Erano eleggibili i pazienti > 15 anni, registrati nelle liste di 120 MMG precedentemente selezionati, che avevano ricevuto almeno una prescrizione di statine durante il periodo in studio. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche e cliniche, con particolare attenzione alla terapia con statine (tipo di statina, indicazione terapeutica, tipo di prevenzione per cui era utilizzata) e le patologie concomitanti. Il trattamento era definito di prevenzione secondaria se il paziente era affetto da coronaropatia, patologia cerebrovascolare, arteriopatia periferica, diabete mellito o aveva subito procedure cardiovascolari precedentemente alla prescrizione.

Sono state considerate le seguenti statine: simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e la combinazione fissa simvastatina-ezetimibe.

La prevalenza annuale del trattamento con statine è stata misurata come rapporto tra il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e il numero di individui viventi registrati nelle liste dei MMG per ogni anno in studio. Un paziente era definito "nuovo utilizzatore" se aveva ricevuto la prima prescrizione di statine nell'anno considerato, in assenza di prescrizioni nell'anno precedente. L'incidenza annuale (cumulativa) è stata calcolata come rapporto tra il numero di nuovi utilizzatori e il numero di individui viventi registrati nelle liste dei MMG, senza alcuna prescrizione di statine nell'anno precedente. Prevalenza e incidenza sono state stratificate per genere e anno solare, e riportate come tasso per 1000 abitanti. Inoltre, l'incidenza cumulativa è stata stratificata per singolo composto, e le caratteristiche dei nuovi utilizzatori sono state valutate in accordo al tipo di prevenzione.

Tra questi ultimi è stata condotta un'analisi per sottogruppi, per valutare l'aderenza ai mesi 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 e 48 dall'inizio della terapia, mediante Medication Possession Ratio (MPR), calcolato come proporzione del numero di pillole dispensate rispetto a quelle previste per il periodo di trattamento, espresso in mesi. Il MPR è stato classificato in 4 livelli di aderenza: molto bassa (MPR < 25%), bassa (MPR = 26-50%), intermedia (MPR = 50-80%), e

alta (MPR 80%). I pazienti con MPR 25% sono stati considerati non aderenti, quelli con MPR 80% aderenti. Per indagare i potenziali fattori predittivi di non-aderenza a 4 anni di follow-up, è stata condotta una sottoanalisi ristretta ai pazienti con aderenza molto bassa o alta al mese 48.

Sono stati identificati 15.877 pazienti (8.071 donne e 7.806 uomini) di età media  $63,7 \pm 11,5$  anni che avevano ricevuto almeno una prescrizione di statine. Dal 2004 al 2010, la prevalenza annuale di utilizzo delle statine è aumentata da 44,9 (95% IC: 43,7-46,1)/1000 abitanti a 79,8 (78,3-81,2)/1000 abitanti. Tra le donne, la prevalenza è cresciuta progressivamente da 43,9 (42,3-45,5) a 75,7 (73,7-77,6), fatta eccezione per un lieve decremento nel 2005; tra gli uomini, è cresciuta linearmente da 46,0 (44,3-47,7) a 84,3 (82,1-86,5). Escludendo l'anno 2004, la prevalenza d'uso delle statine era più elevata negli uomini che nelle donne durante l'intero periodo in studio ( $p < 0,05$ ).

L'incidenza annuale d'uso delle statine è aumentata da 16,2 (15,5-16,9)/1000 a 19,5 (18,7-20,2)/1000, eccetto un lieve decremento nel 2005 (13,3 [12,7-13,9]/1000), che è anche l'unico anno in cui sono state riportate differenze di genere tra i nuovi utilizzatori, con una maggior riduzione dell'incidenza nelle donne (12,0; 11,2-12,9) che negli uomini (14,7; 13,8-15,7). Considerando i singoli composti, nel corso degli anni analizzati si è ridotta l'incidenza di utilizzo di atorvastatina da 6,0 (5,6-6,4)/1000 a 4,5 (4,1-4,8)/1000 ed è aumentata quella di simvastatina da 3,7 (3,4-4,1)/1000 a 8,9 (8,4-9,4)/1000.

Sono stati identificati 12,980 nuovi utilizzatori di statine, di età media  $63,5 \pm 11,8$  anni. Tra questi, i pazienti trattati in prevenzione primaria ( $n=4,811$ ) erano prevalentemente donne (57,6%) e significativamente più giovani ( $60,2 \pm 12,3$  vs  $65,5 \pm 11,0$  anni;  $P < 0,01$ ) rispetto a quelli in prevenzione secondaria ( $n=8,169$ ). In entrambi i tipi di prevenzione, le donne erano più anziane degli uomini (rispettivamente  $62,2 \pm 11,4$  vs  $57,4 \pm 12,8$  anni e  $67,6 \pm 10,5$  vs  $63,5 \pm 11,0$  anni,  $P < 0,01$ ). Sono state osservate differenze significative nelle comorbidità: l'iperlipidemia era più frequente nei pazienti in prevenzione primaria che secondaria (91,3% vs 60,6%;  $P < 0,01$ ), al contrario dell'ipertensione (61,8% vs 76,3%;  $P < 0,01$ ) e di altri fattori di rischio cardiovascolare (15,4% vs 21,9%;  $P < 0,01$ ). Simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina erano i farmaci più prescritti in prima linea, indipendentemente dal tipo di prevenzione. Atorvastatina era più frequentemente utilizzata in prevenzione secondaria (29,5% vs 21,8%,  $P < 0,01$ ), mentre simvastatina, simvastatina-ezetimibe e lovastatina in quella primaria (rispettivamente 36,1% vs 32,8%; 2,4% vs 0,9%; 8,6% vs 7,0%,  $P < 0,01$ ).

La proporzione di nuovi utilizzatori con MPR 80% si è ridotta dal 43,1% a sei mesi al 26,1% a 48 mesi dall'inizio del trattamento. I fattori predittivi di non-aderenza (MPR 25%) a 4 anni di follow-up erano il sesso femminile (odds ratio aggiustato [aOR]: 1,26; 95% IC: 1,10-1,45;  $P < 0,01$ ), il trattamento in prevenzione primaria (aOR: 1,64; 1,29-2,07;  $P < 0,01$ ), e l'utilizzo di simvastatina (aOR 1,92; 1,63-2,27;  $P < 0,01$ ), pravastatina (1,77; 1,42-2,21;  $P < 0,01$ ), fluvastatina (1,35; 1,01-1,79;  $P = 0,04$ ) o lovastatina (1,72; 1,28-2,32;  $P < 0,01$ ) in prima linea, rispetto ad atorvastatina.

I risultati sono in accordo con quelli di studi precedenti che hanno dimostrato un incremento costante di utilizzo di statine nella maggior parte dei Paesi Europei, compresa l'Italia.

Il decremento osservato nel 2005 è una conseguenza della modifica dei criteri di rimborsabilità delle statine stabilita dall'AIFA nel novembre 2004, che ha introdotto la valutazione delle carte del rischio cardiovascolare nella gestione della dislipidemia, così come l'impatto della Delibera della Regione Campania notificata nel 2008 si riflette sulla mancata variazione di incidenza d'uso di statine nel biennio 2008-2009 e nella drastica riduzione della prescrizione di atorvastatina e rosuvastatina a favore di simvastatina e pravastatina. E' da sottolineare che nelle donne, contrariamente alle attuali evidenze, che supportano l'uso della terapia ipolipemizzante in prevenzione secondaria (in accordo con il noto effetto protettivo svolto dagli estrogeni sull'incidenza di eventi CV), lo studio ha mostrato una maggior proporzione di donne trattate in prevenzione primaria.

La prevalenza e l'incidenza di utilizzo delle statine sono aumentate dal 2004 al 2010 in Sud Italia coerentemente con gli interventi di politica sanitaria. Solo un quarto dei pazienti erano aderenti a 4 anni dall'inizio della terapia. Considerato che i benefici di questi farmaci in termini di outcome cardiovascolare e costi sono associati all'assunzione cronica, l'identificazione di predittori di non-aderenza al trattamento correlati al paziente, quali il genere e il tipo di prevenzione, potrebbero essere utili ai MMG per migliorare la compliance dei pazienti.

Parole chiave: statine, farmacoutilizzazione, aderenza alla terapia, studio retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Ferrajolo C, Arcoraci V, Sullo MG, Rafaniello C, Sportiello L, et al. (2014) Pattern of Statin Use in Southern Italian Primary Care: Can Prescription Databases Be Used for Monitoring Long-Term Adherence to the Treatment? PLoS ONE 9(7): e102146. doi:10.1371/journal.pone.0102146.

### Atomoxetina nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività e ideazione suicidaria

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è il più comune disordine psichiatrico dell'infanzia. Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5<sup>th</sup> Edizione, l'ADHD è una condizione con sintomi che includono irrequietezza eccessiva, scarsa attenzione e comportamento impulsivo; possono essere definiti tre tipi di ADHD: il tipo prevalentemente disattento (ADHD-I); il tipo prevalentemente iperattivo-impulsivo (ADHD-H) e il tipo combinato (ADHD-C). Quasi l'85% dei pazienti con ADHD ha almeno una comorbidità psichiatrica e circa il 60% ne ha almeno due; quasi il 40% ha associato un disturbo oppositivo provocatorio (ODD). Gli interventi più appropriati sono programmi di terapie comportamentali, che rappresentano la prima linea di trattamento. Quando i sintomi classici di ADHD diventano gravi, gli interventi sono più efficaci quando associati a terapie farmacologiche. I farmaci più comunemente utilizzati nel trattamento di ADHD sono atomoxetina (ATX) e metilfenidato (MPH). ATX è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina; MPH è uno stimolante che determina un aumento dei livelli di dopamina nel sistema nervoso centrale. Due gravissimi effetti collaterali raramente associati al trattamento farmacologico per l'ADHD sono la morte cardiaca improvvisa e il comportamento suicidario; in particolare, relativamente a quest'ultimo, dati specifici non sono disponibili.

Obiettivo dello studio è stato descrivere una serie di case report su bambini italiani che hanno presentato ideazione suicidaria durante il trattamento farmacologico con atomoxetina per l'ADHD.

I dati utili per lo studio sono stati ottenuti dal Registro Italiano dell'ADHD istituito nel 2007 che contiene i dati di tutti i bambini italiani, di età <18 anni, con diagnosi di ADHD e trattati con MPH o ATX. Il Registro Italiano dell'ADHD, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha come finalità la valutazione del profilo rischio/beneficio del trattamento dell'ADHD con ATX e MPH. Il Registro Italiano dell'ADHD consente la prescrizione di ATX e MPH solo tramite un piano terapeutico biennale. Tutti i pazienti trattati con ATX e MPH sono registrati in un database anonimo situato presso l'ISS. Dal Giugno 2007 al Giugno 2012, sono stati registrati 2239 pazienti, di cui 1268 sono stati trattati con MPH (56,7%) e 971 con ATX (43,3%). Partendo dai dati clinici e demografici disponibili nel registro (sesso, età, sottotipo di ADHD, comorbidità, trattamento farmacologico), sono stati selezionati tutti i bambini trattati con ATX o MPH che hanno presentato ideazione suicidaria, comportamenti autolesionisti o altri sintomi simili. Successivamente, sono stati registrati 7 casi di bambini che presentavano tutti i criteri descritti; in particolare, tutti i pazienti selezionati erano stati trattati con ATX; nessun paziente con diagnosi di ADHD e trattato con MPH ha mostrato l'evento in studio. Per verificare la relazione tra l'evento in studio e la terapia con ATX è stato utilizzato l'algoritmo di Naranjo, che consiste in 10 domande che trovano risposta alla quale si assegna un punteggio; il punteggio totale ottenuto permette di classificare la relazione causale in definitiva, probabile, possibile e dubbia. Ciascuna sospetta reazione avversa al farmaco (ADR) è stata riportata all'AIFA e registrata nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Caso 1: Una bambina di 9 anni, con diagnosi di ADHD-C e ODD dal giugno 2006, ha iniziato una terapia con ATX nell'ottobre del 2007 al dosaggio di 10 mg/die. Dopo 1 settimana il dosaggio è stato aumentato a 25 mg/die. Nell'aprile del 2008, alla paziente sono stati diagnosticati i sintomi di depressione e il colloquio clinico ha confermato la

presenza d'ideazione suicidaria. Il dosaggio di ATX è stato, quindi, ridotto dapprima a 18 e poi a 10 mg/die. Nonostante la riduzione del dosaggio, la paziente mostrava ancora i sintomi della depressione e per questo il trattamento è stato sospeso. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 6 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 5 mesi dopo l'aumento del dosaggio. La valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come possibile. Caso 2: Un bambino di 10 anni, con storia familiare di disturbo d'ansia e iperattività motoria, ha avuto una diagnosi di ADHD-C, ODD e disabilità di apprendimento nel 2007. Nel giugno del 2007 gli sono state diagnosticate: epilessia generalizzata, ADHD-C, ODD, disabilità di apprendimento, disturbi del sonno e il paziente ha iniziato una terapia con valproato di sodio 600 mg/die e niazaprina 7 ml/die. Nell'Ottobre del 2008 i medici hanno notato un peggioramento nel comportamento e hanno prescritto ATX 18 mg/die, riducendo il valproato a 400 mg/die e sospendendo la niazaprina. Successivamente, il dosaggio dell'ATX è stato aumentato dapprima a 25 e poi a 40 mg/die, con evidente miglioramento clinico. Nel marzo del 2009, il dosaggio di ATX è stato ridotto a 25 mg/die per la comparsa dei seguenti sintomi: disforia, irritabilità, comportamento auto-distruttivo. Nonostante la riduzione del dosaggio, i sintomi non sono scomparsi e per questa ragione i medici hanno sospeso la terapia con ATX. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 5 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 2 mesi dopo l'aumento del dosaggio. La valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come possibile. Caso 3: Ad una bambina di 9 anni, visitata per un tic vocale associato ad un complesso di tic motori è stata diagnosticata la sindrome di Tourette. La paziente aveva presentato difficoltà di socializzazione e problemi comportamentali. Dopo una visita psicologica, la paziente aveva iniziato una terapia con aloperidolo 1,2 mg/die, con un miglioramento parziale dei tic. Nell'ottobre del 2010 è stata fatta diagnosi di ADHD e nel gennaio 2011 viene iniziata una terapia con ATX al dosaggio di 25 mg/die. Circa 3 settimane dopo la paziente aveva mostrato un miglioramento scolastico ma presentava ancora i tic e uno stato d'animo definito "indifferente", per tale ragione fu aumentato il dosaggio di ATX a 40 mg/die. Dopo 3 settimane la paziente fu ricoverata per un attacco di ansia e i medici ridussero il dosaggio di ATX a 25 mg/die ma dopo un mese i genitori sospesero autonomamente il farmaco perché la paziente aveva minacciato di tentare il suicidio. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 4 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 2 mesi dopo l'aumento del dosaggio. La valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come possibile. Caso 4: Un bambino di 10 anni, affetto da ODD e ansia, con una storia familiare di ADHD, ha avuto una diagnosi di ADHD-C nel giugno 2007 e nel luglio 2007 ha iniziato una terapia con ATX 60 mg/die con un marcato miglioramento dei sintomi di ODD e dell'ansia. A gennaio del 2008 il dosaggio di ATX è stato aumentato a 78 mg (1,4 mg/Kg/die) ma nell'aprile dello stesso anno è stato interrotto a causa della presentazione d'ideazione suicidaria. Dopo la sospensione del farmaco, il paziente ha mostrato un evidente miglioramento clinico. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 9 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 3 mesi dopo l'aumento del dosaggio. La valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come probabile. Caso 5: Un bambino di 13 anni ha avuto una diagnosi ADHD nel novembre 2009 e ha iniziato una terapia farmacologica con ATX al dosaggio iniziale di 25 mg/die. Durante le visite di controllo il paziente presentava un umore definito come "buono" e non presentava anomalie all'elettrocardiogramma (ECG) e all'EEG. Nel settembre 2011 i medici decidono di aumentare il dosaggio di ATX a 50 mg/die. Un mese dopo il paziente ha presentato sintomi di autolesionismo e per questo il farmaco è stato sospeso con miglioramento dei sintomi. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 23 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 1 mese dopo l'aumento del dosaggio. La valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come probabile. Caso 6: un bambino di 10 anni con difficoltà di apprendimento ha avuto una diagnosi di ADHD e ODD nel luglio del 2007. Nel luglio 2007 iniziò una terapia con ATX 10 mg/die con incrementi del dosaggio nel dicembre 2007 e nell'aprile 2008 a 28 e 38 mg/die, rispettivamente. Nel settembre 2008 il dosaggio di ATX fu aumentato a 40 mg/die ma il paziente presentò sintomi d'ideazione suicidaria e un peggioramento dei sintomi dell'ODD; per questa ragione ATX fu ridotto a 25 mg/die con miglioramento clinico e scomparsa dei sintomi. Il paziente è stato trattato con ATX fino all'ottobre del 2009. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 19 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 5 mesi dopo l'aumento del dosaggio. La

valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come probabile. Caso 7: un bambino di 10 anni con una storia familiare di ADHD, ODD e depressione, è stato visitato nel 2005 e gli sono stati diagnosticati l'ADHD, l'ODD, sbalzi d'umore, irritabilità, senso d'inadeguatezza e scarsa autostima. Il paziente era in trattamento con niazaprina per i disturbi del sonno e tra il settembre 2005 e il febbraio 2007 è stato trattato con ATX 18 mg/die, sospeso per un breve periodo ma a causa di un peggioramento clinico, riassunto nel settembre 2007 al dosaggio di 18 mg/die aumentato nello stesso mese a 40 mg/die. Dato il miglioramento clinico osservato, il dosaggio di ATX fu ulteriormente aumentato a 50 mg/die. Nel novembre 2007 i sintomi dell'ADHD erano migliorati ma il paziente aveva mostrato diversi episodi di autolesionismo con ideazione suicidaria. ATX fu sospeso ma il paziente presentò un peggioramento dei sintomi di ODD con irritabilità, sintomi ipomaniacali, disinibizione sessuale, masturbazione compulsiva e feticismo; i genitori riferirono, inoltre verbalizzazione d'intenti di autolesionismo. Dato il quadro clinico, al paziente fu prescritto un trattamento con valproato di sodio 900 mg/die che praticò dal 2010 al 2013 con miglioramento clinico e scomparsa dei sintomi di feticismo. Il verificarsi dell'evento in studio è stato osservato 2 mesi dopo la somministrazione del farmaco, e specificatamente 1 mese dopo l'aumento del dosaggio. La valutazione del nesso di causalità tra ATX e l'evento in studio è stata valutata come possibile. Per quanto riguarda i 7 pazienti descritti, secondo l'algoritmo di Naranjo, la valutazione della causalità è risultata possibile per 4 casi (caso 1, 2, 3 e 7) e probabile per 3 casi (caso 4, 5 e 6). Il verificarsi dell'evento in studio ha avuto luogo dopo un periodo di tempo definito tra 2 e 23 mesi dalla prima somministrazione di ATX, con un tempo mediano osservato di 6 mesi. L'analisi dei dati ha mostrato che il tempo di manifestazione dell'evento era drasticamente ridotto dopo l'aumento del dosaggio di ATX in tutti i pazienti, eccetto per il caso 1 che ha mostrato un tempo mediano di manifestazione dell'evento di 2 mesi. Infatti, prima dell'aumento del dosaggio, nessuno dei pazienti trattati con ATX per un lungo periodo aveva manifestato sintomi d'ideazione suicidaria e di autolesionismo, ma dopo l'aumento del dosaggio a un cut-off di 40 mg/die i pazienti hanno verosimilmente manifestato l'evento in studio. Questo studio ha diversi limiti. In primo luogo, si tratta di un'analisi osservazionale basata su registri; per questo e per la tutela della privacy non è stato possibile ottenere ulteriori informazioni cliniche e psichiatriche riferite ai 7 casi riportati. Il numero limitato di pazienti inclusi nello studio non ha consentito di trarre conclusioni precise. Inoltre, data la natura osservazionale dello studio, non si può escludere la presenza di fattori di confondimento che possano aver alterato i risultati. Il campione in studio presenta quindi un'ampia eterogeneità soprattutto nelle caratteristiche dei pazienti come i diversi sottotipi di ADHD e le diverse comorbidità che hanno potuto influenzare il verificarsi dell'evento in studio. I risultati di questo studio non sono quindi generalizzabili a tutta la popolazione di bambini affetti da ADHD. Infine, altre variabili che possono aver influenzato il verificarsi dell'evento potrebbero essere rappresentate da trattamenti concomitanti; infatti, 3 dei 7 casi sono stati trattati con ATX in associazione a aloperidolo, valproato di sodio e niazaprina per cui non possiamo escludere l'influenza di tali farmaci sullo sviluppo dei sintomi clinici.

Questo studio sottolinea la necessità di migliorare le nostre conoscenze sull'efficacia e la sicurezza di un trattamento con ATX o MPH in pazienti affetti da ADHD tramite la valutazione post-marketing e la necessità di ulteriori studi osservazionali ad hoc che permettano di definire meglio la relazione tra gli eventi correlati al suicidio e il trattamento farmacologico dell'ADHD, le comorbidità e l'ADHD stesso.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: ATX, ADHD, ideazione suicidaria, ADR, case report.

Riferimenti bibliografici

Capuano A et al. Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and suicidal ideation. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Sep; 13 Suppl 1:69-78. doi: 10.1517/14740338.2014.941804.

**Revisione sistematica e meta-analisi sulla sicurezza della terapia ormonale sostitutiva e della contraccezione orale nel lupus eritematoso sistemico**

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Quasi tutte le malattie autoimmuni sono più frequenti nelle donne rispetto agli uomini e tale rapporto diventa più evidente con l'aumentare dell'età.

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia complessa autoimmune multiorgano più frequente nelle donne, associata a componenti genetiche ed ambientali.

La terapia ormonale è utilizzata clinicamente sia per trattare i sintomi della menopausa (Hormone Replacement Therapy, HRT) che per contraccezione orale (Oral Contraceptives, OC) o induzione dell'ovulazione.

Si pensa che gli ormoni sessuali steroidi abbiano un ruolo importante nella fisiopatologia del LES visto la maggiore incidenza della patologia nel sesso femminile particolarmente spiccata nell'età fertile (15:1).

A supporto di questa osservazione epidemiologica ci sono anche dati clinici e di modelli sperimentali animali replicanti il fenotipo patologico visto nell'uomo, anche se con risultati spesso contrastanti.

Il metabolismo dell'estrone è alterato nei maschi e nelle femmine malate di LES, inoltre l'utilizzo di OC e HRT sono stati associati a riacutizzazioni patologiche.

L'orchietomia prepuberale favorisce l'attività patologica in modelli murini di LES. Gli estrogeni hanno mostrato effetti sia dannosi sia benefici, anche se solitamente sono associati a un aumento delle manifestazioni autoimmuni ed della mortalità, mentre gli androgeni riducono l'attività patologica e la produzione di autoanticorpi.

Alcuni estrogeni stimolano l'attività dei linfociti B, peggiorando la glomerulonefrite da immunocomplessi e sopprimendo la risposta immunologica T mediata associata solitamente a sialoadeniti, vasculiti renali e infiammazioni peri-articolari. Il ruolo degli androgeni sembra essere principalmente immunosoppressivo e sono stati riscontrati livelli inferiori nei pazienti affetti da LES.

Oltre al potenziale rischio di aumentate manifestazioni autoimmuni, gli estrogeni possono aumentare il rischio di trombosi venose e arteriose. Tuttavia gli estrogeni possono essere utili nel prevenire gravidanze non volute e nello stabilizzare i cicli ormonali influenzanti l'andamento della patologia autoimmune. Inoltre possono ridurre l'osteoporosi e probabilmente giocano un ruolo importante nel preservare la fertilità in pazienti trattati con ciclofosfamide.

In questi anni l'utilizzo degli estrogeni in pazienti con LES sta aumentando per il migliore controllo della patologia e l'aumentare dell'età dei malati trattati, sempre più esposti ad eventuali patologie croniche di natura cardiovascolare.

Resta molto controverso l'effetto della HRT sul rischio di patologie coronariche e quando sia il migliore periodo di un suo eventuale utilizzo. Valutando attentamente i dati forniti dal WHI (Women's Health Initiative) e del HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy) si pensa che sia meglio somministrare la HRT nei primi anni post menopausa, con pochi effetti benefici in caso di terapia tardiva.

Lo scopo della seguente revisione sistematica e meta-analisi di precedenti pubblicazioni è di determinare il rischio associato all'utilizzo degli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva o come contraccettivi orali in pazienti con lupus eritematoso sistemico. È stata inoltre valutata la possibile associazione tra l'utilizzo di estrogeni e l'insorgenza del LES.

La revisione sistematica della letteratura si è focalizzata sull'utilizzo della terapia ormonale in donne con LES selezionando articoli pubblicati tra Gennaio del 1985 e Luglio del 2012 seguendo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). I database di riferimento utilizzati per la ricerca bibliografica sono stati PubMed, EMBASE, COCHRANE, Virtual Health Library (VHL), e SciELO. I titoli e gli abstracts degli articoli sono stati valutati indipendentemente da due autori e gli articoli selezionati sono stati accettati dopo una decisione consensuale. Ogni studio incluso doveva contenere l'abstract, dati originali, classificazione del LES secondo criteri dell'ACR (American College of Rheumatology), informazioni sull'esposizione e l'impatto della terapia ormonale in pazienti affetti da LES o in controlli sani.

Sono state incluse nella meta-analisi le pubblicazioni contenenti dati epidemiologici quali il

rischio relativo (RR), l'odds ratios (OR) e l'intervallo di confidenza (CI) necessari per le analisi statistiche.

Sono state escluse reviews, case reports, pubblicazioni duplicate oltre a lavori inerenti altre patologie autoimmuni, non presentanti dati sull'attività patologica o non utilizzando la terapia estrogenica.

Gli studi eleggibili sono stati classificati secondo lo score dell'Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Il rischio di bias nella randomizzazione è stato valutato con lo strumento della Cochrane Collaboration.

Gli articoli sono stati poi divisi in due gruppi in base all'outcome valutato. Nel primo sono stati inseriti i lavori riguardanti il rischio di sviluppare LES in donne sane utilizzando la terapia estrogenica, mentre nel secondo gruppo sono state incluse le pubblicazioni relative all'effetto della terapia estrogenica sull'attività patologica del LES.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software Comprehensive Meta-Analysis v.2 (Biostat, Englewood, NJ, 2004), trasformando tutte le dimensioni dell'effetto (effect sizes) a un valore metrico comune applicabile per le differenti scale. È stata condotta un'analisi di sensitività per comparare i risultati della meta-analisi escludendo rispettivamente uno a uno gli studi inclusi e determinare la robustezza dei risultati ottenuti. Per ogni analisi l'effetto finale (RR o OR, 95% CI) è stato ottenuto usando sia il modello di effetto random che quello fisso. Il modello a effetto random è stato preferito perché affida più peso ai singoli studi, considerando una distribuzione di effect sizes rispetto ad un singolo valore, unico per tutti gli studi. Inoltre ogni studio assume un'importanza inversamente correlata con la sua varianza intra-studio e inter-studi (tau-square, T2). Il T2 è stato stimato con il metodo del momento (DerSimonian e Laird). L'eterogeneità è stata valutata con il test di Cochran (Q) e di Higgins (I2). Per valutare il rischio di distorsione di pubblicazione (publication bias) sono stati usati il Funnel plots e il test di regressione asimmetrico di Egger, più test addizionali in caso di distorsione rilevata.

Seguendo la strategia di ricerca sopra descritta sono stati trovati 6879 articoli, ridotti a 207 dopo lo screening selezionante le pubblicazioni con testo completo ed eleggibili. Di queste solo 20 sono state incluse nelle analisi per dati qualitativamente adeguati delle quali 2 consideranti l'esposizione sia a OC e HRT senza nessuno elemento mancante.

Per evitare possibili distorsioni nei risultati ottenuti, sono state condotte 32 meta-analisi (19 valutanti l'esposizione a OC e 13 a HRT) tenendo conto le differenze di criteri di inclusione, outcomes valutati o del periodo di esposizione agli estrogeni. I dati sono stati poi raggruppati in sottogruppi indipendenti in base ai seguenti fattori quando questi ultimi non erano sintetizzabili in un unico risultato con una plausibile validità biologica e statistica.

Si è notata un'associazione significativa tra l'esposizione alla HRT ed il rischio di sviluppare il LES (RR: 1.96; 95% CI: 1.51–2.56;  $p < 0.001$ ) utilizzando un effect size comune basato sul modello a random. Le analisi hanno mostrato significatività dell'associazione anche includendo solo i risultati con i criteri diagnostici ACR (RR: 1.87; 95% CI: 1.38–2.54;  $p < 0.001$ ), ma non includendo gli studi caso-controllo (OR: 0.84; 95% CI: 0.51–1.39;  $p = 0.51$ ). Non è mai stata evidenziata associazione tra l'utilizzo di HRT e specifici outcomes clinici (morte, riacutizzazione, riacutizzazioni multiple, riacutizzazione maggiore, trombosi o patologia coronarica) o cambiamenti di attività patologica misurati con diverse scale (SLEDAI, SLAM e SDI).

L'utilizzo di OC è stato leggermente associato allo sviluppo di LES (OR: 1.44; 95% CI: 1.00–2.08;  $p = 0.047$ ), ma non nel sottogruppo di pazienti seguiti per un anno (OR: 1.44; 95% CI: 0.99–2.10;  $p = 0.053$ ) o due anni (OR: 1.33; 95% CI: 0.75–2.36;  $P = 0.32$ ) o per utilizzo di OC negli anni precedenti alla valutazione clinica (OR: 1.14; 95% CI: 0.95–1.36;  $P = 0.13$ ) o per pazienti esposti nel momento della valutazione clinica (OR: 1.33; 95% CI: 0.75–2.36;  $p = 0.32$ ). Non si è notata mai associazione tra l'esposizione a OC e gli outcomes clinici del LES valutati in tutti i sottogruppi e con le scale cliniche considerate.

L'utilizzo della terapia ormonale estrogenica sostitutiva si associa leggermente all'insorgenza del lupus eritematoso sistemico, mentre l'utilizzo di contraccettivi orali non sembra aumentare il rischio. Sia la terapia ormonale sostitutiva che l'utilizzo di contraccettivi orali non influenzano significativamente l'evolversi della patologia, nonostante i grossi limiti di eterogeneità dei lavori considerati rimandino ad ulteriori studi clinici futuri.

Sulla base dei dati ottenuti da questa meta-analisi si può concludere che la terapia HRT sia associata a rischio aumentato di sviluppo di LES in donne sane. Questo dato è però limitato



dalle informazioni ottenute da due studi analizzanti la stessa coorte di pazienti (Nurses' Health Study, NHS) in diversi intervalli temporali (1976-1990 e 1976-2002 rispettivamente). Inoltre i risultati erano basati su dati riportati direttamente dai pazienti, dei quali quelli trattati con HRT erano più comunemente soggetti a controlli di check-ups clinico, con possibile distorsione dei risultati. L'età media di insorgenza della patologia è risultata paragonabile a quella riscontrata nella popolazione degli Stati Uniti e quasi sovrapponibile a quella d'inizio della menopausa. La menopausa, leggermente anticipata nei pazienti che sviluppano o svilupperanno LES, può essere un fattore di confondimento nel valutare il ruolo della HRT, essendo più comune un suo utilizzo in pazienti con menopausa precoce.

L'attività clinica del LES non è influenzata dai due tipi di terapie estrogeniche analizzate, anche se i dati sono stati molto differenti nei vari studi analizzati. In uno studio per esempio la HRT è stata associata a più ricadute sierologiche e meno riacutizzazioni cliniche.

L'utilizzo di OC non ha mostrato correlazioni con l'alterazione dell'attività clinica in pazienti con patologia silente o stabile, mentre si è riscontrato un aumento di eventi tromboembolici solo per pazienti positivi per gli anticorpi antifosfolipidi (APLA).

L'uso di HRT e OC aumenta potenzialmente gli eventi trombotici nelle persone con APLA. Tuttavia gli studi valutati in questa meta-analisi hanno coinvolto principalmente pazienti con attività patologica bassa e la maggior parte escludeva pazienti con APLA o precedenti eventi trombotici.

Il potenziale ruolo degli estrogeni e di fattori ambientali nella patogenesi del LES, influenzanti la proliferazione endoteliale, il cambiamento dei livelli di fattori della coagulazione e del sistema fibrinolitico, è poco supportato da questa meta-analisi, richiedendo ulteriori studi più omogenei nelle variabili analizzate.

Sono stati riportati effetti benefici degli estrogeni in altre patologie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, la sclerosi sistemica e la sindrome di Sjögren, anche se pure in questo caso ci sono evidenze molto contrastanti.

È fondamentale approfondire ulteriormente la fisiopatologia e le possibili associazioni epidemiologiche delle malattie autoimmuni, per potere meglio capire il potenziale ruolo degli ormoni sessuali steroidei nella loro insorgenza e nell'influenzare il loro decorso clinico.

I limiti di questo studio sono notevoli, specie per l'eterogeneità delle scale utilizzate per valutare l'attività patologica che per la tipologia di popolazione inclusa. Erano molto differenti anche le dosi di HRT e OC, il tipo di formulazione e la via di somministrazione utilizzata, limitando le generalizzazioni.

È sempre stato consigliato di evitare l'uso di estrogeni in donne con LES attivo, con coinvolgimento severo d'organo, storia di trombosi o positività per l'APLA, rendendo così la OC e la HRT meno utilizzata in questo gruppo di malati. L'età della menopausa è di circa 10 anni anticipata nelle donne con LES, associandosi ad osteoporosi più frequente e severa dovuto anche all'utilizzo di terapia steroidea o agli effetti diretti di mediatori infiammatori sul turnover osseo. La HRT ha mostrato alcuni effetti benefici nelle donne con SLE, ma per i possibili rischi associati è solitamente evitata da reumatologi e ginecologi. Bisognerebbe capire quale sottogruppo di pazienti possa beneficiare di OC e HRT considerando i possibili rischi, benefici e le preferenze personali.

Parole chiave: Lupus eritematoso sistemico, estrogeni, meta-analisi, revisione sistematica.

Conflitto di interessi: Gli autori di questa meta-analisi non hanno ricevuto nessun supporto economico per la seguente pubblicazione e negano l'esistenza di eventuali conflitti di interesse.

#### Riferimenti bibliografici

Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez J-V, Ruiz-Sternberg A´ -M (2014) Safety of Hormonal Replacement Therapy and Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(8): e104303. doi:10.1371/journal.pone.0104303. Published August 19, 2014.

**Effetti dell'allattamento al seno su figli di donne in cura con farmaci antiepilettici:  
Esiti cognitivi all'età di 6 anni  
A cura della Prof.ssa Angela Ianaro**

E' noto che l'allattamento al seno abbia effetti benefici sulle funzioni cognitive ma esiste un forte dubbio sulla possibilità che tali benefici siano presenti anche in caso di assunzione di farmaci antiepilettici (AED) durante l'allattamento o che esso possa risultare dannoso per il lattante. Infatti, alcuni AED, così come l'alcool, possono causare estesa apoptosi neuronale nel cervello immaturo degli animali. Tale effetto è dose-dipendente, si manifesta a livelli plasmatici terapeuticamente rilevanti e richiede solo una breve esposizione. Analogamente a quanto rilevato negli animali, si è osservato che alcuni AED inducono una diminuzione delle capacità cognitive in bambini esposti in utero a tali farmaci.

La suscettibilità del cervello immaturo all'apoptosi indotta da AED si estende probabilmente anche dopo la nascita e, pertanto, esiste un ragionevole dubbio sulla possibilità che l'allattamento al seno durante una terapia materna con AED possa risultare dannoso per il bambino. D'altro canto è ben noto l'effetto positivo dell'allattamento al seno materno sia per il bambino che per la madre. Pertanto esiste un forte dilemma sul rapporto rischio/beneficio dell'allattamento al seno in corso di terapia con AED.

In uno studio prospettico sugli effetti di AED sullo sviluppo neuronale e sugli esiti cognitivi di figli di madri epilettiche che assumono AED, i risultati preliminari ottenuti all'età di 3 anni non hanno mostrato significative differenze nel quoziente intellettivo (l'IQ) dei bambini allattati al seno versus i bambini non allattati al seno. Tuttavia, l'IQ all'età di 6 anni è maggiormente predittivo della performance scolastica e delle capacità future dell'età adulta. Inoltre, ulteriori capacità cognitive possono essere valutate all'età di 6 anni rispetto ai 3 anni.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti dell'esposizione a farmaci antiepilettici attraverso allattamento al seno, sulle capacità cognitive di bambini dell'età di 6 anni.

Lo studio NEAD (Effetti dei Farmaci Antiepilettici sullo Sviluppo Neuronale) è uno studio prospettico, osservazionale condotto negli Stati Uniti e nel Regno Unito con lo scopo di esaminare un possibile effetto teratogeno dei farmaci antiepilettici.

L'outcome primario era "Differential Ability Scales IQ". Misurazioni secondarie includevano la valutazione delle capacità verbali, non-verbali, memoria, e funzioni esecutive. Per l'analisi primaria è stato utilizzato un modello di regressione lineare con l'IQ all'età di 6 anni come variabile dipendente paragonando i bambini allattati al seno con quelli non allattati. Analogamente l'analisi secondaria era eseguita sulla misurazione delle altre funzioni cognitive. Sono state arruolate, in 25 centri per il trattamento dell'epilessia, donne epilettiche incinte in monoterapia con carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato dal 14 ottobre 1999 al 14 aprile 2004. Non era inclusa politerapia. Non era incluso un gruppo di controllo non esposto. Erano escluse madri con un IQ inferiore a 70 onde evitare il "floor effect" e perché l'IQ materno è il principale predittore dell'IQ dei figli. Altri criteri di esclusione includevano positività alla sifilide o all'HIV, patologie cerebrali progressive o altre principali patologie (e.g. diabete mellito) esposizione ad altri agenti teratogeni, scarsa aderenza alla terapia con AED, abuso di farmaci negli anni precedenti o in generale. Le informazioni raccolte includevano: IQ materno, età, livello di istruzione, impiego, razza, tipo di epilessia e frequenza degli episodi, dosaggio degli AED, aderenza alla terapia, stato socioeconomico, provenienza (USA/UK), utilizzo del folato pre-concepimento, gravidanza non desiderata, complicanze durante la gravidanza o durante le gravidanze precedenti, età gestazionale, peso alla nascita, utilizzo di alcool, fumo o di altri farmaci durante la gravidanza.

I bambini erano considerate allattati al seno se l'allattamento era comunicato al centro entro tre mesi dalla nascita. Gli esiti cognitivi erano valutati in cieco utilizzando "Differential Ability Scales" (eseguite all'età di 71-87 mesi). Analisi condotte separatamente negli USA e nel Regno Unito erano poi unite dopo l'inizio. L'IQ materno era determinato attraverso misurazioni differenti incluso il "Test of Nonverbal Intelligence" in 265 madri, il "Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence" in 20 madri e il "National Adult Reading Test" in 17 madri. L'analisi primaria in questo studio includeva 181 bambini all'età di 6 anni e allattati al seno. Due

bambini erano esclusi poiché le madri avevano cambiato terapia con AED o interrotto l'assunzione di farmaci durante l'allattamento. Nell'analisi primaria erano comparati i gruppi di allattati e non allattati al seno rispetto all'esito cognitivo all'età di 6 anni. Le analisi secondarie esaminavano i seguenti effetti: (1) effetti dell'allattamento al seno all'interno di ciascun gruppo di AED; (2) sensibilità dei risultati verso le differenze basali in covariate; (3) sensibilità dei risultati verso dati mancanti. Modelli di regressione lineare erano utilizzati per esaminare le differenze nell'IQ tra i gruppi di allattati e non allattati al seno aggiustate tra i vari gruppi di AED, IQ materno, dosaggio di AED standardizzato ed utilizzo di folato pre-concepimento. Queste covariate erano significativamente correlate all'esito dell'IQ all'età di 6 anni. Il test Kruskal-Wallis non parametrico era utilizzato per comparare la durata dell'allattamento al seno tra i vari gruppi di AED. Per valutare se i risultati erano simili tra tutte le età quando era misurato l'IQ, era usato un modello di misurazioni ripetute utilizzando tutti i dati disponibili alle varie età di 2, 3, 4½, e 6 anni. Per ciascun età le medie erano aggiustate e comparate per i gruppi di bambini allattati verso i non allattati al seno.

L'analisi primaria includeva 177 madri e 181 bambini (4 set di gemelli). Tra i vari gruppi di AED, il 42.9% (95% CI, 35.8%–50.7%) dei bambini erano allattati per un periodo medio di 7.2 mesi (95% CI, 6.2–8.3 mesi; range, 3–24 mesi). Il grado di allattamento non variava tra i gruppi di AED ( $P=0.37$ , Fisher exact test). La media dell'allattamento dei bambini per ciascun AED era del 48.9% (95% CI, 34.1%–63.9%) per la carbamazepina, 44.3% (95% CI, 31.6%–57.6%) per la lamotrigina, 46.0% (95% CI, 29.5%–63.1%) per la fenitoina, e del 30.6% (95% CI, 16.4%–48.1%) per il valproato. La durata dell'allattamento non variava tra i vari gruppi di AED ( $P=0.86$ , nonparametric Kruskal-Wallis test). La durata media dell'allattamento era di 6.9 mesi (95% CI, 5.1–8.7 mesi) per la carbamazepina, 7.8 mesi (95% CI, 5.9–9.7 mesi) per la lamotrigina, 6.5 mesi (95% CI, 5.0–8.1 mesi) per la fenitoina e 7.8 mesi (95% CI, 3.0–12.6 mesi) per il valproato. Il dosaggio medio degli AED durante la gravidanza era di 803 (371) mg/d per la carbamazepina, 508 (244) mg/d per la lamotrigina, 393 (133) mg/d per la fenitoina e 1160 (714) mg/d per il valproato. L'IQ all'età di 6 anni era correlate a quello materno (coefficiente di regressione, 0.2; 95% CI, 0.0 a 0.4;  $P=0.01$ ), gruppo di farmaco ( $P>0.001$ ), dosaggio del farmaco (coefficiente di regressione,  $-0.1$ ; 95% CI,  $-0.2$  a  $0.0$ ;  $P=0.01$ ), utilizzo del folato pre-concepimento (coefficiente di regressione, 5.7; 95% CI, 1.7 a 9.7;  $P=0.005$ ), ed allattamento al seno (coefficiente di regressione, 4.1; 95% CI, 0.1 a 8.1;  $P=0.045$ ). Come già precedentemente dimostrato valori di IQ materno più elevati erano associate a valori di IQ più elevati nei rispettivi bambini, l'esposizione fetale al valproato era associata a valori minori di IQ, elevati dosaggi di AED erano associati a IQ minori (tale effetto è provocato dal valproato), e l'utilizzo pre-concepimento del folato era associato a IQ maggiori (IQ aggiustato a 6 punti [95% CI, 2–10] più elevato per il gruppo del folato).

Soprattutto, l'IQ aggiustato era maggiore di 4 punti per i bambini allattati al seno verso i non allattati. Per le altre capacità cognitive solo le abilità verbali differivano tra i gruppi di allattati verso i non allattati ( $P=0.03$ ), con un punteggio maggiore per i bambini allattati al seno. L'analisi statistica (propensity score analysis) suggerisce che i risultati non siano dovuti a differenze nelle variabili basali relate all'IQ dei bambini od all'allattamento al seno.

L'andamento di medie più elevate per i bambini allattati al seno persiste nel tempo. Le analisi che esaminano la sensibilità dei risultati verso i dati mancanti e i modelli di misurazioni ripetute nel tempo suggeriscono che i risultati non possono essere spiegati da una non completezza dei dati all'età di 6 anni.

Non è stato osservato alcun effetto avverso conseguente all'esposizione a farmaci antiepilettici via latte materno all'età di 6 anni. In questo studio i bambini allattati al seno esibivano un IQ maggiore e maggiori abilità verbali. Ulteriori studi saranno necessari per valutare appieno gli effetti di tutti i farmaci antiepilettici.

Questo studio non fornisce una risposta definitiva, ma raccomanda l'allattamento al seno alle madri epilettiche che assumono AED, informandole con accuratezza dei rischi e dei benefici che ciò comporta. Tale raccomandazione è basata sui ben noti effetti benefici dell'allattamento al seno, sui risultati degli studi condotti, sulla consapevolezza di un rischio speculativo e non sostanziale, e su ragioni teoriche per cui l'allattamento al seno durante terapia con AED non costituirebbe un rischio addizionale.

Questo studio è stato finanziato da: Grants NS038455 (Dr Meador) e NS050659 (Dr Browning) e dal National Institutes of Health National Institute of Neurological Disorders and Stroke e dal grant RB219738(Dr Baker) e dall' United Kingdom Epilepsy Research Foundation.

Parole chiave: allattamento al seno, farmaci antiepilettici, sviluppo neuronale, funzioni cognitive.

#### Riferimento bibliografico

Kimford J. Meador, MD, Gus A. Baker, PhD, Nancy Browning, PhD, Morris J. Cohen, EdD, Rebecca L. Bromley, PhD, Jill Clayton-Smith, MD, Laura A. Kalayjian, MD, Andres Kanner, MD, Joyce D. Liporace, MD, Page B. Pennell, MD, Michael Privitera, MD, and David W. Loring, . Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs: Cognitive Outcomes at Age 6 Years. JAMA Pediatr. 2014 August 1; 168(8): 729–736. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.118.

### Revisione sistematica e meta-analisi valutante il profilo degli eventi avversi e la tollerabilità della nicergolina

A cura del Dott. Vincenzo Urso

Nicergolina è un derivato semisintetico dell'ergot utilizzato da diversi decenni per il trattamento dei disturbi cognitivi, affettivi e comportamentali nei pazienti anziani. Sebbene considerato in passato un farmaco semplicemente vaso-attivo è stato dimostrato che la nicergolina agisce su molteplici sistemi neurotrasmettitoriali incrementandone la funzione. Nicergolina agisce inoltre sul sistema dei fosfoinositidi il quale risulta tipicamente coinvolto nella demenza di Alzheimer. I principali effetti collaterali legati all'utilizzo del farmaco sono nausea, flushes, dispepsia, ipotensione e vertigini. Ad alto dosaggio possono comparire bradicardia, aumento dell'appetito, agitazione e diarrea. Rispetto agli altri derivati dell'ergot, nicergolina possiede un profilo di sicurezza superiore, infatti il suo utilizzo non risulta associato ad aumentato rischio di fibrosi ed ergotismo, nonostante ciò l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha emesso delle restrizioni di utilizzo del farmaco\* legate alla famiglia farmacologica di appartenenza dello stesso.

È stata quindi condotta una revisione sistematica della letteratura ed una meta-analisi allo scopo di valutare il profilo di sicurezza della nicergolina rispetto al placebo o comparatori attivi.

È stata effettuata una ricerca bibliografica su tutta la letteratura inerente l'argomento pubblicata fino al 16 agosto 2013. I database esaminati comprendevano: MEDLINE, Medline-in-process, EMBASE, EMBASE alerts, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e Cochrane Methodology Register. I termini di ricerca utilizzati erano: "trial clinico randomizzato", "nicergolina", "eventi avversi", "effetti collaterali", "tossicità". Venivano inclusi nell'analisi solamente studi clinici randomizzati che riportavano eventi avversi (EA) insorti in pazienti trattati con nicergolina per disturbi psichiatrici. I trials inclusi dovevano presentare i seguenti criteri di inclusione: (1) trial clinico randomizzato in aperto o singolo cieco o doppio cieco o gruppi paralleli; (2) utilizzo di nicergolina per malattia di Alzheimer, demenza o disturbi cognitivi; (3) utilizzo di nicergolina come intervento; (4) studi clinici che comparavano la nicergolina con i derivati dell'ergot, placebo o altri principi attivi, (5) studi che potevano presentare dati di sicurezza e tollerabilità della nicergolina. Venivano esclusi gli studi che: (1) presentavano dati esclusivamente pediatrici; (2) il cui disegno di studio non era di interesse; (3) presentavano malattie diverse da quelle in esame; (4) non pubblicavano outcomes di sicurezza e tollerabilità; (5) non erano presenti in full text. Per condurre questa review veniva utilizzato il metodo Cochrane. Tutti gli studi venivano analizzati da due ricercatori indipendenti ed eventuali discrepanze venivano risolte da un terzo revisore. Il punteggio Jadad veniva utilizzato per valutare la qualità degli studi inclusi. Nella maggior parte degli studi inclusi la valutazione di sicurezza si basava sul monitoraggio degli EA, segni vitali e dati di laboratorio ed ematologici. I dati ematologici e di laboratorio venivano valutati al baseline e all'ultima osservazione prevista. La valutazione della tollerabilità includeva il monitoraggio degli EA emersi durante il trattamento; l'esame fisico includeva la valutazione dei segni vitali, ECG, dati di laboratorio ematologici. Qualsiasi causa di

interruzione del trattamento veniva inoltre riportata. I dati degli studi venivano combinati rispetto a totale delle interruzioni di trattamento, interruzione dovuta a comparsa di EA, tasso di incidenza di ogni EA, comparsa di EA gravi, e comparsa di EA specifici come ansia, diarrea, costipazione, flushes, dispepsia, ipotensione, cefalea, astenia, insonnia e sonnolenza. La ricerca della letteratura conduceva a 437 referenze bibliografiche, 96 delle quali erano duplicati. Dopo diverse fasi di screening si arrivava ad includere nell'indagine 29 referenze. Quindici studi non venivano inclusi nella meta-analisi in quanto i loro dati non potevano essere combinati. La maggior parte degli studi inclusi analizzavano eventi cerebrovascolari (n=15), seguiti da demenza (n=8). Due studi riguardavano la malattia di Alzheimer e 4 altre patologie. L'età media dei pazienti inclusi andava da 48 a 81 anni e il numero di pazienti trattati per studio variava da 16 a 346. I dosaggi di nicergolina utilizzati andavano da 30 mg/d fino a 60 mg/d. Il punteggio di Jadad era 3 in 20 studi ed <3 in 9 studi. La maggior parte degli studi risultava essere, in base allo score di Jadad, di buona qualità. Le percentuali di interruzione del trattamento con nicergolina andavano dallo 0% al 22.2% e dallo 0% al 27.8% per i trattamenti con comparatore attivo o placebo. I risultati della meta-analisi mostravano un non significativo minore tasso di interruzioni di trattamento nel gruppo nicergolina rispetto al placebo (p=0.57) o ad altri principi attivi (p=0.28). Riguardo gli EA il tasso di interruzione del trattamento era leggermente maggiore con nicergolina rispetto al placebo ma senza significatività (p=0.7). Dall'indagine si otteneva un'adeguata quantità di dati per effettuare una meta-analisi per gli outcomes di sicurezza, tuttavia nei risultati degli studi non vi erano riferimenti a casi di fibrosi e/o ergotismo. Il rischio di qualsiasi EA era simile tra nicergolina e placebo (10 studi), derivati dell'ergot e altri comparatori attivi. Il rischio di ogni EA serio era leggermente più basso nel gruppo nicergolina rispetto al placebo ma senza significatività. Il trattamento con nicergolina era associato ad un rischio significativamente inferiore di comparsa di ansia/agitazione rispetto al placebo (p=0.01). Il trattamento con nicergolina era associato ad un maggiore rischio statisticamente non significativo di fatica, cefalea, ipotensione e insonnia rispetto al placebo o al confronto attivo. Dei 14 studi inclusi nell'analisi qualitativa, 8 studi non riportavano alcuna incidenza di EA per tutta la durata degli stessi.

I risultati derivanti da questa revisione sistematica/meta-analisi indicano che la nicergolina ha un profilo di sicurezza comparabile a quello del placebo o di altri confronti attivi. Nessuno degli studi inclusi nell'indagine ha riportato comparsa di fibrosi o ergotismo associati al trattamento con nicergolina. Dall'indagine emerge quindi che nonostante sia un derivato dell'ergot, nicergolina è un farmaco sicuro e ben tollerato.

\*Il Comitato dell'Agenzia Europea per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha suggerito, in una raccomandazione, di non utilizzare i medicinali contenenti derivati dell'ergot per il trattamento di patologie del sistema cardiocircolatorio (vasculopatia periferica, sindrome di Raynaud, retinopatie di origine vascolare), emicrania e problemi di memoria. Tale raccomandazione è stata supportata dall'EMA la quale ha affermato che tali molecole presentano una tendenza a determinare fibrosi ed ergotismo, tuttavia i medici possono continuare ad utilizzare i derivati dell'ergot nella demenza (Alzheimer incluso) e nell'emicrania acuta.

Parole chiave: demenza, eventi avversi, fibrosi, ergotismo.

Conflitto di interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico

Mario Fioravanti et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open* 2014; 4.

## 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  
ISSN 2282-474X

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università di Napoli "Federico" II) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

## DI SCLAMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://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](mailto: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](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.

---

## RICERCA 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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---