

# Quaderni

della 

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO III n. 11 - settembre 2007

Riconosciuto con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

## Lettera del Presidente

Achille Patrizio Caputi

Il Prof. Imbesi nel 1994 su "SIF Notizie" descriveva la nostra Società "come una famiglia, con una reale uniformità di interessi scientifici e con spirito di collegiale amicizia".

Nel giugno 2005, al Congresso di Napoli, voi mi avete votato Presidente Eletto della Società Italiana di Farmacologia. Oggi, come Presidente, vi torno a ringraziare conscio più che mai dell'onore, ma anche della responsabilità che mi avete concesso.

Ricordo a me stesso che sono il 19° Presidente della SIF. Ricordo, sempre a me stesso, che succedo al Prof. Biggio, ma in sequenza, andando da oggi alla data della fondazione della SIF nel 1939, ai Proff. Gessa, Cuomo, Pepeu, Preziosi, Paoletti, Mantegazza, Giotti, Tito Berti, Trabucchi, Donatelli, Beccari, Cestari, Simon, Aiazzi Mancini, Meneghetti, Valenti e Vinci. Quest'ultimo, Gaetano Vinci, era ordinario di Farmacologia a Messina ed io dal 1980 occupo la stessa scrivania dove egli sedeva. Mai avrei immaginato, 27 anni or sono quando occupai quella scrivania, che gli sarei succeduto alla Presidenza della SIF, 68 anni dopo.

Elencando i nomi dei Presidenti ho di fatto riassunto brevemente la storia della nostra Società che è poi parte delle nostre storie personali. Ho però anche voluto ricordare e ringraziare tanti illustri colleghi che per molti di noi sono stati anche parte della propria vita culturale e familiare.

A tutti loro va il vostro ed il mio ringraziamento per quanto hanno dato alla SIF ed a noi.

A fronte di tante personalità, quali quelle appena elencate, ed a fronte della storia che essi hanno testimoniato, mi pongo alcune domande "sarò io capace di essere alla loro altezza e di interpretare i problemi della Società, che sono i nostri problemi? Riuscirò ad accrescere il prestigio e la visibilità della SIF?"

Sinceramente non so se sarò all'altezza.

Quello che certamente farò, sarà di mettermi completamente al servizio della Società e dei suoi soci, quelli che hanno già raggiunto i propri traguardi e quelli, molto più numerosi, che, quotidianamente ed assai spesso oscuramente, forniscono il supporto intellettuale e manuale ai successi della SIF.

Nel cambiare lo Statuto, la società ha programmato di dare un mandato biennale al Presidente. Necessariamente questo mandato, breve e non rinnovabile, cambia il ruolo del Presidente, a fronte del Consiglio Direttivo che dura 4 anni.

<b>Lettera del Presidente</b> <i>A.P. Caputi</i>	1
<b>Il giornale e non solo</b> <i>F. Franconi</i>	4
<b>Sempre più su. Nuovi successi per Pharmacological Research</b> <i>F. Visioli</i>	5
<b>"Forum Antipsicotici"</b>	8
<b>Antipsicotici e genere</b> <i>C. Mencacci, G.C. Cerveri</i>	8
<b>Il trattamento con antipsicotici nell'anziano: il paradigma dell'incertezza</b> <i>M. Trabucchi e A. Bianchetti</i>	14
<b>Antipsicotici e ADRS di tipo metabolico</b> <i>E. Spina</i>	18
<b>Bambini e sicurezza dei farmaci: una proposta per la SIF</b> <i>M.A. Catania, F. Salvo e P. Cutroneo</i>	22
<b>Alfredo Bianchi, un farmacologo, ma soprattutto un uomo di cultura</b> <i>F. Drago</i>	23

Il Presidente quindi assume un ruolo di indirizzo e coordinamento, mentre il Consiglio Direttivo e il Segretario del Consiglio in particolare, proprio per la rinnovabilità, andranno assumendo sempre più il ruolo di gestione.

Ma, a mio avviso, non deve solo cambiare il ruolo del Presidente nella Società.

Sempre a mio avviso, deve mutare, ad opera del Presidente e dell'intero Consiglio direttivo, in una collegialità di intenti con tutti i soci, il ruolo della SIF nel contesto del Paese Italia.

Accennerò solo a quelli che sono, per me, gli aspetti più rilevanti.

### LA SIF E LA RICERCA SCIENTIFICA

Riferendosi agli inizi della Società, Imbesi scriveva sempre su "SIF-Notizie": "I farmacologi erano pochi, lavoravano in piccoli istituti e ...non avevano molte frequentazioni tra di loro, eccetto che nelle commissioni di concorso, e sembravano, a dire il vero, compiacersi quasi del loro splendido isolamento..."

Questa realtà oggi è molto cambiata, ma ancor più deve cambiare.

La SIF ha da circa 50 anni, grazie al Prof. Paoletti executive editor per primo ed agli associate editors Proff. Battaini e Visioli, un giornale in lingua inglese che oggi ha un impact factor superiore a 2,4. Quante altre società scientifiche del nostro Paese hanno una rivista con così elevato impact factor? A me ne risulta solo una!

Ma se andiamo a vedere quanti, al di fuori del nostro ambiente, la conoscono scoprirete che sono assai pochi. E quello che fa più rabbia è che non lo sanno coloro che nel nostro paese decidono dove allocare le risorse per la ricerca.

*"In Italia ci sono ottimi ricercatori, ma manca la volontà di riconoscere che la ricerca è strategica per il Paese"* ha dichiarato sul Corriere della Sera di sabato scorso la Dott.ssa Laura Iris Ferro,

specialista in farmacologia clinica e amministratore delegato della Gentium, l'unica società farmaceutica italiana quotata al Nasdaq. Ha anche aggiunto "Assisto inorridita allo scontro politico dove tutti parlano senza affrontare i problemi reali".

Penso che concordiamo tutti con Lei, ma concordare non basta.

Sempre parafrasando la citata intervista noi, nella più assoluta collegialità ed a tutti i livelli, dobbiamo "sviluppare un lavoro massacrante di presentazioni" delle ricerche svolte dalla SIF nella sua interezza.

Dobbiamo far capire che "la ricerca è rischiosa per definizione, richiede tempi lunghi, non garantisce dividendi a breve". Sappiamo che "la borsa italiana non ama società con alto profilo di rischio" e che "nel nostro Paese siamo molto indietro nella rete finanziaria di supporto alla ricerca". Ma quale Società Scientifica ha nel nostro Paese un background scientifico altrettanto elevato per cercare di cambiare le cose nella ricerca? Vogliamo provarci?

Per fare questo non può bastare lavorare e pubblicare come facciamo, ma ci serve un eccellente Ufficio Stampa, di cui dobbiamo dotarci, ed un intenso lavoro di lobby.

### I FARMACI NELLA SOCIETÀ

#### *L'appropriatezza delle prescrizioni*

Il costo delle terapie farmacologiche nei paesi avanzati sta diventando insostenibile ed ogni giorno ci sono dibattiti ovunque sull'argomento. In un breve articolo dal titolo "Cost of prescribed drugs" pubblicato il 26 maggio scorso sul British Medical Journal è scritto "Fino a 440 milioni di euro possono essere risparmiati ogni anno in Inghilterra "through smarter prescribing" and "particularly through prescribing of generic drugs".

La nostra Società è costituita per

gran parte da colleghi che insegnano e l'insegnamento della farmacologia è presente in tutte le Università del Paese. Noi potremmo essere la rete più qualificata e più capillare esistente nel Paese per "migliorare la qualità delle prescrizioni". Noi rappresentiamo per il Paese una risorsa inutilizzata.

I politici non se ne rendono conto, ma oltre a dare la colpa a loro, cosa facciamo noi per presentarci come protagonisti potenziali? Qual'è il nostro commento ai dati dell'OsMed? Cosa pensa la Società del prezzo di riferimento dei farmaci imposto in alcune regioni e non in altre? È possibile dichiarare equivalenti tutti i farmaci che escono dal brevetto? Le tematiche dei bandi AIFA rispondono sempre e completamente alle problematiche relative all'uso dei farmaci? Su queste ed altre tematiche non ritenete che la SIF dovrebbe esprimere una opinione?

Per fare questo è necessario che:

a) la SIF si doti di un "ufficio studi" che elabori bozze di documenti da far girare, discutere, approvare e pubblicizzare, b) il sito web della SIF diventi uno strumento di conoscenza per medici, farmacisti e pazienti caratterizzandosi come la voce più qualificata per "l'appropriatezza delle terapie farmacologiche", c) "Quaderni della SIF" diventi sempre più un foro di opinioni e di dibattito, sull'innovatività dei farmaci, sulla droga e su quant'altro è o sarà al centro della Sanità, d) si crei una stretta e continua collaborazione con altre Società Scientifiche con cui condividere le problematiche, e) ci si doti di uno o più provider di formazione che supportino, anche con la loro capacità di trovare finanziamenti, la SIF in differenti iniziative quali corsi ECM e non solo, f) ecc.

Sono solo alcune iniziative possibili, probabilmente neanche le migliori. Molte altre potranno essere sviluppate sempre che tutti

i soci siano coinvolti e per fare questo la SIF deve dotarsi anche di una news-letter elettronica, che serva a far circolare tempestivamente idee, inviare informazioni cadenzate, ricevere commenti e quant'altro. E oltre alla news-letter, dobbiamo creare un forum di discussione nel sito della SIF, perché tutti i soci, anche i neo-iscritti, si possano sentire partecipi di un progetto.

### **La patologia iatrogena**

Alcuni giorni or sono è comparso su Health Aff. (2007; 26:636-46) un articolo dal titolo "What's more dangerous, your aspirin or your car? Thinking rationally about drug risks (and Benefits)". Gli autori sono Cohen e Neumann, il primo Professore Associato di Medicina ed il secondo direttore del Center for the Evaluation of Value and Risk in Health al Tufts-New England Medical Center in Boston. Appena ho letto il titolo mi sono chiesto. "Che ne pensa il mio amico Patrono?"

Ciò detto, questo è l'ennesimo esempio di quanto oggi la comunità scientifica più sensibile/illuminata sia preoccupata e dibatta il ruolo del farmaco nel creare sempre più una patologia. Il sito web [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org), nato per caso e quasi per gioco, da sempre supportato dalla "Fondazione Gianfranco Ferro" senza mai interferire nell'inserimento delle informazioni, con i numeri presentati dal Prof. Biggio, dimostra quanto sentito sia oggi il problema della "drug safety".

Potrebbe diventare la patologia da farmaci uno degli argomenti caldi della SIF. Capire come e perché i farmaci in alcune persone fanno male anziché bene è un aspetto rilevante, non solo della ricerca clinica, ma anche e forse principalmente della ricerca di base. Penso ad esempio alla farmacogenetica, ai meccanismi di trasporto dei farmaci ad esempio.

Semplicemente affermare che

uno degli scopi principali della nostra Società è quella di curarsi del "danno dei farmaci" la renderebbe unica nel suo genere e attrarrebbe sulla stessa l'attenzione di una larga parte dei pazienti. La storia di questi ultimi anni ha dimostrato che chi ha incominciato a interessarsi di farmacovigilanza ha trovato finanziamenti con facilità, spesso facendo giustamente arrabbiare anche chi ha una produzione scientifica in altri campi molto migliore.

Ed inoltre, fintanto che non si accetterà che tale patologia esiste, non si comincerà mai a studiarla seriamente ed intensamente.

### **LA FORMAZIONE IN FARMACOLOGIA**

Esistono oggi aspetti nuovi della farmacologia e non esistono spesso nelle varie sedi universitarie le competenze per formare i giovani. Penso, ad esempio, alla farmacoeconomia, alle competenze per i comitati etici, alle conoscenze sulle erbe medicinali e così via. Esistono poi competenze, che per ragioni storiche e forse anche per miopia nostra, si sono ridotte, anche se la loro importanza nel contesto scientifico si è andata accrescendo. Penso, ad esempio, all'antibioticoterapia, alla chemioterapia antitumorale, ai vaccini.

Una scuola SIF, centralmente coordinata, che formi/informi in questi campi potrebbe essere utile sia per i nostri giovani, che per quanti altri professionisti operano in questi campi.

Anche in questo caso avremo bisogno di competenze esterne alla Società, di continui e costanti rapporti con altre Società e di una organizzazione di supporto.

### **La SIF e l'insegnamento universitario**

Per troppo tempo la SIF si è iden-

tificata con l'Università ed i problemi di quest'ultima sono spesso diventati prioritari. Ciò, secondo me, non è un bene né per la SIF né per i farmacologi universitari. Ho già sottolineato nell'ultima assemblea della SIF che il Collegio dei Professori deve essere rivalutato e svolgere in ambito universitario quelle funzioni, anche lobbistiche, che la SIF non dovrebbe svolgere proprio perché espressione di altre istanze. La mia Presidenza sarà caratterizzata da una netta separazione di ruoli e competenze, anche se il Presidente del Collegio sarà sempre invitato alle riunioni. La SIF darà tutto l'appoggio necessario al Collegio, ma quest'ultimo dovrà assumere una propria visibilità ed una propria autonomia.

Queste sono alcune delle idee che cercherò di mettere in pratica, ripeto unitamente al Consiglio Direttivo che voi eleggerete, insieme al Presidente Eletto ed a tutti voi.

Parafrasando il Dott. Paolo Diana del Comitato Centrale della FOFI, il verbo "fare" mi piace molto di più quando si accompagna all'avverbio "insieme". Perché "fare insieme" produce risultati indubbiamente migliori.

Per questo mi batterò nei prossimi due anni. Conto, lo ripeto, sull'aiuto di tutti, ma so anche che, come diceva Macchiavelli: "per migliorare bisogna cambiare, ma ogni cambiamento ha tipi di sostenitori ed acerrimi oppositori". Mi auguro ovviamente che questi ultimi non siano la maggioranza.

Il mio discorso volge al termine. Ho ringraziato tutti voi, ho ricordato chi mi ha preceduto. Ma prima di finire ancora 3 cose.

Laureato in medicina debbo la mia passione per la farmacologia ad Emilio Marmo ed a Massimo Di Rosa e la mia carriera in Farmacologia al Prof. Leonardo Donatelli ed al Prof. Emilio Marmo. Quest'ultimo ha dato molto alla SIF ed è deceduto senza poter un giorno riuscire ad

essere Presidente. Sento il bisogno di ricordarlo a me stesso ed a tutti voi in questo momento. Ho trovato nel Prof. Benigno, da anni lontano dalla SIF ma ancora attento ai problemi della farmacologia, un grande amico, un padre bonario ed una preziosa presenza della mia vita. Voglio ricordarlo a tutti noi. Invio a lui, a nome della SIF, un grande abbraccio.

Su 18 presidenti della SIF, ben 8 e precisamente Giotti, Mantegazza, Paoletti, Preziosi, Pepeu, Cuomo, Gessa e Biggio, hanno avuto al loro fianco la Dott.ssa Ida Ceserani. Con la SIF e nella SIF la Dott.ssa Ceserani ha trascorso 27 anni consecutivi della propria vita, dedicandosi quotidianamente ai nostri problemi. Voglio ringraziarla a nome dei passati pre-

sidenti, dei passati consigli, di tutti noi. Ed a questa Signora della Fedeltà voglio porgere a nome di tutti un piccolo omaggio. È una medaglia ricordo che nel nome di un dio egizio poco conosciuto rappresenta la fedeltà e l'attaccamento. Grazie a voi tutti e buon lavoro.

*Cagliari, 8 giugno 2007*

# *Il giornale e non solo*

*Flavia Franconi*

Questo è il primo numero dei "Quaderni della SIF" che viene pubblicato dopo che al Congresso di Cagliari è stato eletto il Consiglio Direttivo della Società ed il nuovo Presidente eletto nella persona del Prof. Carlo Riccardi ed, a norma di statuto, il precedente Presidente eletto Prof. Achille P. Caputi è diventato Presidente. Per quanto riguarda il Consiglio Direttivo, sono risultati confermati per il secondo mandato i Proff. Pier Luigi Canonico che, come in precedenza, svolge il ruolo di segretario, Filippo Drago, Giorgio Racagni, Marco Scatigna, mentre entrano per la prima volta i Proff. Elisabetta Cerbai, Alessandra Concas e Diana Conte Camerino. A nome di tutti i farmacologi italiani porgo loro i più sentiti auguri di buon lavoro. È per me impossibile non notare che, per la prima volta nel Consiglio Direttivo, siedono tre donne, a riconferma di quanto le donne stanno facendo per la farmacologia. Ovviamente i nostri auguri di buon lavoro si estendono al Presidente il cui programma di lavoro è pubblicato integralmente sul giornale. Programma che pone non solo una grande attenzione su temi centrali per lo sviluppo della farmacologia ma, consentitemi di dire, anche per il

paese. Alcuni dei rinnovamenti programmatici sono già stati messi in atto (vedi "SIF-Inforna" che arriva in via telematica ad ognuno di noi e che tanto successo sta avendo). A nome di tutti voi rivolgo anche al nuovo Presidente eletto, Prof. Carlo Riccardi, le nostre congratulazioni e gli auguri di buon lavoro. Non è possibile non ricordare e non ringraziare, per il magnifico lavoro svolto, il precedente Presidente e ora Past-President, Prof. Giovanni Biggio insieme ai consiglieri uscenti: Mario Del Tacca, Roberto Fantozzi, Teresita Mazzei. Insieme al Consiglio Direttivo si è proceduto alla elezione dei Revisori dei Conti, della Commissione per l'Ammissione dei Nuovi Soci (Proff. Maria Rosaria Carratù, Carola Eva, Mariangela Serra e supplente Felicita Pedata) e dei Membri del Comitato della Sezione di Farmacologia Clinica della SIF (Proff. Sandra Brunelleschi, Fabrizio De Ponti, Antonello Di Paolo, Pietro Giusti, Sabatino Maione, Alessandro Mugelli e Lucio Rovati). Infine, credo che sia opportuno ricordare che al Congresso di Cagliari non sono stati eletti solo gli organi direttivi della nostra Società, ma si è anche assistito ad

un convegno di alto livello scientifico e di questo voglio ringraziare i due presidenti Proff. Giovanni Biggio e Walter Fratta ed i loro collaboratori. Convegno che merita di essere ricordato anche per la partecipazione di tanti giovani, grazie al fatto che a molti, se non a tutti, è stata offerta l'ospitalità alberghiera.

Il giornale, come abbiamo già ricordato, inizia con il documento programmatico del Presidente, Prof. Achille P. Caputi e prosegue con l'articolo del Prof. Visioli che illustra le modalità con cui Pharmacological Research ha proseguito la sua corsa per raggiungere un Impact Factor sempre più elevato, cosa di cui non possiamo che essere orgogliosi. La ricetta adottata per arrivare tanto in alto può essere riassunta in brevi parole ma dense di impegno: "tanto lavoro intelligente fatto in maniera rapida e con entusiasmo". Come lo racconta Francesco, sembra una cosa molto facile, ma chi quotidianamente cerca di lavorare sa quanta fatica si nasconde dietro a tutto ciò. Che dire oltre se non condividere i ringraziamenti di Francesco verso la Dr.ssa Ida Ceserani e il Prof. Fiorenzo Battaini ed invitare i lettori a seguire i suggerimenti proposti dal Prof. Visioli

per andare oltre. E questo “oltre” non può che ricordare Emily Dickinson:

*Over the fence-  
Strawberries-grow-  
Over the fence-  
I could climb-if I tried, I know-*

Si prosegue poi con un forum sugli antipsicotici anche se ci rendiamo conto che affronta solo alcune, ma particolarmente calde problematiche. I Proff. Mencacci e Cerveri, affrontando la tematica antipsicotici e genere, evidenziano, ancora una volta, che le donne sono state sottoreclutate e che le differenze fra uomo e donna sono più di quelle sospettate e si ripercuotono nella pratica clinica (vedi conclusioni dell'articolo). In questo contesto mi chiedo se la visione di una salute in una prospettiva di genere non debba comprendere, oltre che una attenta valutazione delle differenze, anche un accurato esame delle somiglianze biologiche e culturali. Dall'altra parte, una salute in una prospettiva di genere è ormai raccomandata anche dall'OMS (vedi documento 23 Maggio 2007) ed è quindi forse

tempo di applicarla e questo afferma fortemente l'articolo in questione. Si prosegue poi su un altro tema molto scottante quale l'uso degli antipsicotici nel trattamento dei sintomi psichici e comportamentali nella demenza svolto in maniera egregia dai Proff. Trabucchi e Bianchetti. Essi hanno riportato i dati più salienti della letteratura internazionale facendo anche un accurato confronto fra le varie molecole, non tralasciando di fare poi una personale analisi sociologica. Infine, visto che l'obesità e il diabete di tipo due sono pandemie del 3° millennio, ci è sembrato opportuno affrontare in dettaglio gli aspetti metabolici legati al trattamento con antipsicotici. Il Prof. Spina ha affrontato l'argomento con la chiarezza che lo contraddistingue facendo una analisi accurata di tutti gli aspetti (obesità, diabete, dislipidemia ecc.), analizzando in dettaglio, ove possibile, le varie molecole. Le differenze nel profilo di rischio tra i vari composti in considerazione anche dei ben noti effetti neurologici e degli eventuali rischi cardiaci (sindrome del trat-

to QT lungo, ed essere donna è un fattore di rischio per questo specifico effetto collaterale) indicano la necessità di ulteriori approfondimenti sull'argomento.

Ancora sicurezza dei farmaci, questa volta in pediatria, approfondita dai Dr. Catania, Salvo e Cutroneo che, dopo avere ricordato che il 22-56% delle prescrizioni in pediatria è off-label, che, in Italia, le reazioni avverse (ADR) sono il 15,1% e la sperimentazione clinica in pediatria sia molto difficile per una serie di motivazioni, suggeriscono che l'addestramento degli operatori sanitari a sospettare e riconoscere le ADR contribuisca alla loro segnalazioni. Inoltre evidenziano il ruolo del farmacologo, riportando l'esperienza di un loro progetto pilota ed invitano i colleghi farmacologi interessati alla costruzione di reti simili nelle loro regioni per allargare l'esperienza FarmaPed sotto l'egida della SIF.

Infine, ringraziamo il Prof. Drago che, con belle parole, ha voluto ricordare l'opera e le qualità umane del Prof. Bianchi recentemente scomparso.

## *Sempre più su. Nuovi successi per Pharmacological Research*

*Francesco Visioli*

Anche quest'anno Pharmacological Research ha registrato un aumento di Impact Factor (IF) di grande rilievo. La rivista ufficiale della SIF ha infatti raggiunto il massimo storico di 2.421, con un aumento del 15.5% rispetto all'anno precedente ed una crescita su base decennale del 515% (Figura 1). Approfitto dell'ospita-

lità di “Quaderni della SIF” per rispondere alle domande di molti e per parlare un po' dei parametri di valutazione di una rivista, compreso il suo IF. Ai molti che mi chiedono quale sia il “trucco” o il “segreto” per ottenere simili risultati rispondo raccontando un episodio accaduto nel 2005, domenica 15 agosto, Ferragosto.

Mi trovavo all'Oregon State University, dove lavoro in estate, quando posso. Mi reco nel mio ufficio la mattina e trovo un'e-mail della Dr.ssa Ceserani (in vacanza in montagna), che mi chiedeva di un lavoro inviato a Pharmacol Res.

Rispondo, ma un'altra e-mail arriva immediatamente con altri

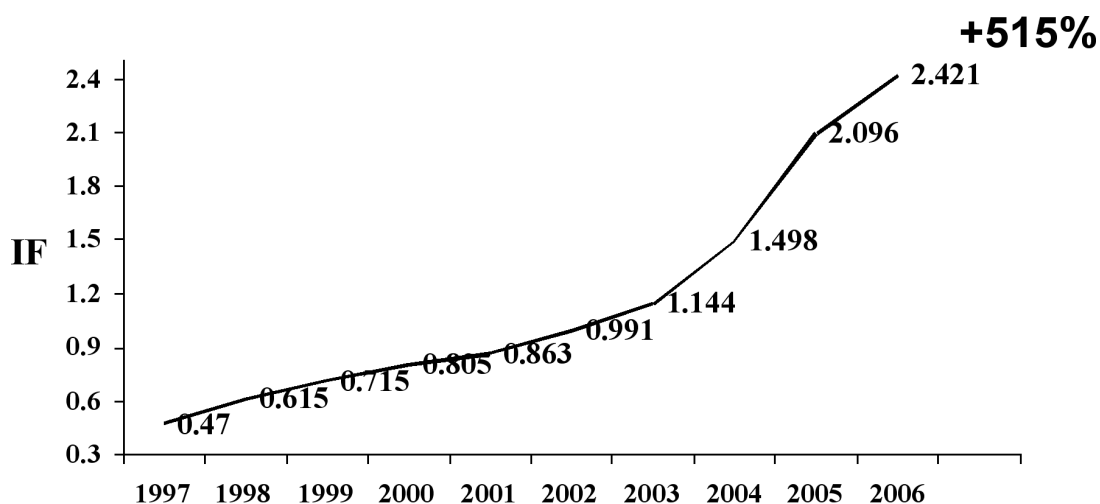


Figura 1. Trend decennale dell'Impact Factor di Pharmacological Research

quesiti, segno che anche la Dr.ssa Ceserani stava lavorando per Pharmacol Res il giorno di Ferragosto. Per farla breve, la gran parte della crescita costante di IF è dovuta al duro lavoro quotidiano che Ida Ceserani, Fiorenzo Battaini ed il sottoscritto svolgono per la rivista, weekend e vacanze incluse.

Chi ci conosce lo sa. Da qualunque parte del mondo ci troviamo, un computer o un Internet caffè ci permettono di seguire la rivista. Dal punto di vista umano e personale è un impegno incredibile, ma i risultati parlano chiaro. Anche

Elsevier ci classifica tra le sue riviste più veloci in termini di revisione dei lavori. La velocità è destinata a calare, lo dico subito. I referee sono sempre più oberati di lavoro (e la maggior parte dei lettori di questo articolo sa di cosa parlo), i tempi di revisione si allungano per tutte le riviste e spesso la qualità della revisione risente di questa mancanza di tempo da dedicarvi. Ciò nonostante, uno dei punti di forza di Pharmacol Res è proprio il ritmo elevato con cui si garantisce una revisione accurata dei lavori inviati.

Detto della rivista e di come essa riesca ad attrarre sempre più manoscritti, vorrei spendere due parole proprio sull'Impact Factor, un parametro oggi così importante non solo per le riviste scientifiche, ma anche per le sorti di molti ricercatori. Ne parlo soprattutto alla luce di quanto ascoltato direttamente da Eugene Garfield, fondatore dell'ISI ed "inventore" del *Science Citation Index*, del *Current Contents* e dell'IF.

Innanzitutto cos'è l'Impact Factor? È un parametro che misura il numero di citazioni dei lavori pubblicati da una rivista. Nello

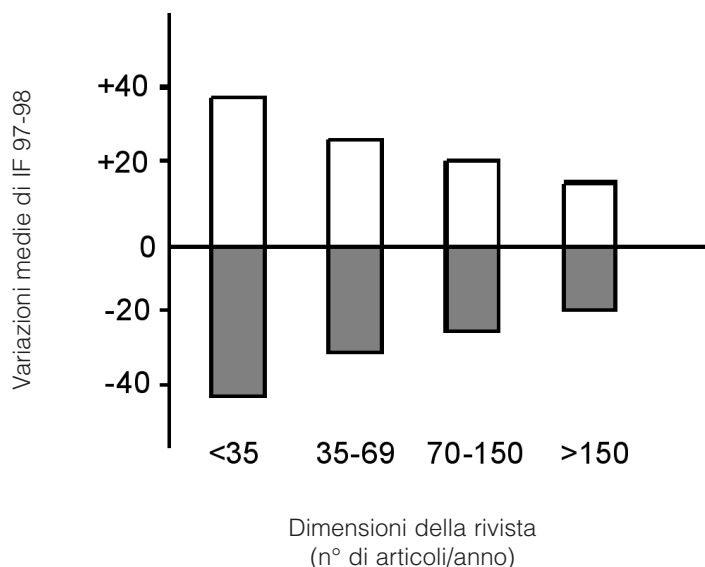


Figura 2. Fluttuazioni di IF in base alla dimensione della rivista. I dati sono stati calcolati su 4000 riviste. Modificata da Amin e Mabe, 2000

specifico, l'IF della rivista X nell'anno Y è il numero di citazioni di articoli pubblicati negli anni Y-1 + Y-2 diviso per il numero di articoli pubblicati. Per aumentare l'IF si può solo aumentare il numero di citazioni o diminuire il numero di articoli pubblicati. La seconda strada, ad esempio, è stata scelta da Nature che, quando non è più riuscita a far fronte al crescente numero di articoli *submitted*, invece di aumentare il numero di pagine ha preferito aprire riviste collaterali.

Un altro parametro bibliometrico importante è l'Immediacy Index, cioè le citazioni di un articolo pubblicato lo stesso anno. Dà un'idea di quanto una rivista pubblica lavori di grande attualità, immediatamente recepiti e citati dai ricercatori.

Ma torniamo all'IF. Questo parametro, oltre che da fattori statistici è influenzato da fattori sociologici, in particolare il tipo di rivista (reviews, lettere all'editore, articoli originali e le varie combinazioni tra loro), area scientifica in cui la rivista si colloca e numero medio di autori per articolo. I fattori statistici, essendo l'IF un valore medio, ne provocano una variabilità spesso sottovalutata e in larga parte dipendente dalle dimensioni della rivista. In genere, riviste medio-piccole (fino a 150 lavori/anno) sono soggette a variazioni dell'IF di  $\pm 15\%$ /anno, circa (Figura 2).

L'IF, utile per valutare la qualità di una rivista, è spesso utilizzato a sproposito per valutare la qualità dei ricercatori. Ricordiamo che l'IF pubblicato dall'ISI riporta le citazioni di una rivista, non di singoli lavori. Tra l'altro, se un articolo cita un autore sbagliandone il cognome (succede molto più spesso di quanto si pensi), la citazione va comunque alla rivista. Utilizzare quindi l'IF per valutare *a priori* l'importanza di un lavoro (basandosi solo sul fatto che esso è stato pubblicato in una rivista ad alto IF) è sicuramente

comodo dal punto di vista pratico, ma non ha molto senso logico, in quanto la rilevanza o meno di un lavoro viene a galla dopo anni dalla sua pubblicazione. Ricordiamo che la stessa Nature ha pubblicato un lavoro sulla memoria dell'acqua (IF alto della rivista, impatto nullo del lavoro sulla comunità scientifica).

Un altro esempio è quello di Lowry, il cui articolo del 1951 pubblicato su JBC riportante un metodo per il dosaggio proteico è stato citato, al luglio 2005, 293.328 volte. Ebbene, Lowry stesso non lo considerava il suo lavoro più importante. Esistono inoltre numerosi studi che dimostrano come alcuni autori abbiano IF "personali", cioè un numero di citazioni medie dei propri articoli, che si discostano notevolmente dall'IF medio delle riviste in cui li hanno pubblicati. Altri studi introducono il concetto di "citation bias", in cui la visibilità di una rivista gioca un ruolo importante nel tasso di citazione di un articolo.

In base a quanto detto fin qui, se l'IF per valutare la produttività dei singoli o dei gruppi di ricerca deve essere utilizzato con cautela, il suo valore è comunque rappresentativo della qualità di una rivista, intendendo per qualità la risonanza che i lavori ivi pubblicati hanno nella comunità scientifica. Cosa fare quindi per far crescere ulteriormente Pharmacol Res e darle il prestigio internazionale che la SIF ed i suoi 1200 soci meritano?

Non ci sono artifici o trucchi del mestiere.

L'unico modo è continuare a pubblicare lavori di alta qualità scientifica e, soprattutto, di alta "citabilità". Se uno di noi scrivesse un lavoro tecnicamente ineccepibile su, per dire, la crescita dell'unguia dell'alluce, tale lavoro non verrebbe mai citato, pur fondandosi su tecniche perfette e senza contenere errori macroscopici. È quindi importante scegliere lavori

le cui possibilità di citazione siano massime.

Rivolgo ora un'esortazione ai soci SIF. Pharmacol Res è la vostra/nostra rivista, è l'organo ufficiale della vostra/nostra Società. È nell'interesse (anche economico) di tutti che la SIF abbia una rivista ben posizionata a livello internazionale.

Cercare di citare – su qualunque lavoro i soci pubblichino in qualunque rivista - i lavori attinenti alla propria area di ricerca pubblicati su Pharmacol Res nei due anni precedenti dovrebbe essere naturale. Inviare a Pharmacol Res lavori di alta qualità tecnico/scientifica e facilmente citabili dovrebbe esserlo parimenti. Infine, mi permetterete, evitare di considerare Pharmacol Res una rivista in cui è possibile pubblicare per il solo fatto di essere italiani e citare correttamente Pharmacol Res e non Pharm Res (Pharmaceutical Research, che si appropria ogni anno di diverse citazioni indebite).

Per concludere, Fiorenzo Battaini, Ida Ceserani ed io speriamo di contare sull'aiuto di tutti i soci SIF per far crescere ulteriormente la rivista nei prossimi anni e far sì che la farmacologia italiana possa esser orgogliosa di pubblicare un mezzo di informazione scientifica di alto livello.

## BIBLIOGRAFIA

1. Amin M, Mabe M. Impact factors: use and abuse. Perspectives in publishing 2000;1:1-6.
2. Cole S. Citations and the evaluation of individual scientists. Trends Biochem Sci 1989;14:9-13.
3. MacRoberts MH, MacRoberts BR. Citation analysis and the science policy arena. Trends Biochem Sci 1989;14:8-12.
4. Opthof T. Sense and nonsense about the impact factor. Cardiovasc Res. 1997 Jan;33(1):1-7.
5. Seglen PO. From bad to worse: evaluation by Journal Impact. Trends Biochem Sci. 1989 Aug;14(8):326-7.

# FORUM

## *Antipsicotici e genere*

*Claudio Mencacci, Giancarlo Cerveri*

Gli studi di genere, nati in Nord America a cavallo tra gli anni settanta e ottanta nell'ambito degli studi culturali e diffusi in Europa Occidentale negli anni ottanta, non costituiscono un campo di sapere a sé stante, ma rappresentano innanzitutto una modalità di interpretazione. Per questo motivo una lettura *gender sensitive*, attenta agli aspetti di genere, è applicabile a pressoché qualunque branca delle scienze umane, incluse le scienze mediche. Soprattutto ai loro inizi, ma in parte anche oggi, gli studi di genere sono caratterizzati da una conoscenza e valorizzazione delle differenze, non si limitano quindi a proporre teorie e applicare metodologie di intervento, ma mirano anche ad indirizzare l'attenzione del professionista rispetto alle problematiche di genere nel riconoscimento e nel trattamento più appropriato delle patologie. Per tale motivo si ritiene interessante approfondire l'aspetto delle differenze di genere anche nel trattamento delle patologie psichiatriche, in particolare relativamente all'utilizzo di antipsicotici (AP) in quanto tali trattamenti vengono proposti per condizioni patologiche general-

mente di lunga durata e con un profondo impatto sulla qualità di vita dei pazienti; inoltre tali molecole possono indurre durante il trattamento numerosi eventi avversi o effetti indesiderati diversi a seconda che chi li assuma sia di sesso maschile o femminile. La presente riflessione ha come scopo ultimo, di riportare l'attenzione a tutti gli aspetti dei pazienti che presentano una domanda di cura, perché si possa rispondere con solide conoscenze a problematiche specifiche legate a differenze di genere. L'attenzione a tutti gli aspetti della persona in cura permette infatti di meglio definire diagnosi e approccio terapeutico di gravi patologie, con percorsi di cura pensati in modo più specifico. È curioso pensare che l'attenzione al problema di una psichiatria *gender sensitive* sia, perlomeno in Italia, ancora poco sentita. Specifiche indicazioni in merito non vengono fornite nei percorsi formativi tradizionali. La pratica clinica insegna invece, a tutti i professionisti della salute mentale, che la variabile genere è un aspetto di notevole importanza nella gestione di diagnosi, cura e terapia di qualunque patologia, eppure non

sono presenti organici approfondimenti sulla questione che possano fornire chiare indicazioni su specifiche modalità di intervento. Il tutto viene lasciato all'intuito, all'attenzione e all'esperienza clinica maturata dal singolo medico. Per cominciare la trattazione su questo argomento si propongono alcune questioni ritenute rilevanti e a cui si cercherà di fornire risposta nel corso della trattazione:

- 1) Perché le indicazioni fornite dalle linee guida internazionali, in merito alla prescrizione di antipsicotici non contengono specifiche considerazioni in merito alle differenze di genere? Ciò appare in aperto contrasto con numerose evidenze di letteratura sulle diversità in termini farmacocinetici e farmacodinamici osservati nei due sessi (1-3).
- 2) Il corpo femminile presenta mediamente una quantità di tessuto adiposo del 25% maggiore rispetto ad un soggetto di sesso maschile (4). Gli antipsicotici sono una classe farmacologica sostanzialmente lipofila (per poter attraversare la barriera ematoencefalica), che dunque tende ad accu-

mularsi nel tessuto adiposo di tutto il corpo. Si può dunque pensare che in un soggetto con una maggiore quantità di tessuto adiposo gli antipsicotici tendano ad accumularsi maggiormente per poi essere rilasciati in circolo nel tempo, mentre nei soggetti con scarso tessuto adiposo l'emivita della molecola risulti significativamente più breve. Per ottenere lo stesso effetto clinico e per ridurre gli effetti collaterali, è quindi necessario utilizzare intervalli di somministrazione più lunghi nel sesso femminile?

- 3) Le donne presentano, durante l'età fertile tutte le modificazioni del ciclo mestruale, inoltre molte di esse assumono anticoncezionali orali (5, 6). Cosa si conosce della interazione tra ormoni e antipsicotici? La dose deve essere modificata durante il ciclo mestruale, la gravidanza, il post-partum e a seguito della menopausa?
- 4) Le donne in trattamento per schizofrenia presentano, con frequenza maggiore rispetto agli uomini, utilizzo di farmaci in aggiunta agli antipsicotici. Gli uomini, d'altro canto, presentano sostanziali diversità nelle abitudini di vita, in particolare con una maggiore tendenza all'utilizzo di caffè, alcol e di sigarette (7,8). Sia i farmaci che caffè, alcol e fumo agiscono in modo significativo sulla biodisponibilità degli AP. Alla luce di quanto descritto, si può supporre che la divergenza dal livello plasmatico di antipsicotico, a parità di dose, sia irrilevante nei due sessi?
- 5) I farmaci antipsicotici sono spesso prescritti anche per diminuire o controllare anomalie comportamentali (aggressività). I dosaggi mediamente superiori utilizzati nella pratica clinica nel sesso maschile potrebbero essere influenzati

da una maggiore espressione di comportamenti violenti in questo gruppo piuttosto che da una valutazione della risposta clinica al farmaco (9).

- 6) La frequenza di riscontro di effetti indesiderati per numerosi farmaci risulta superiore nel sesso femminile (10). È vero anche per gli antipsicotici? Se gli effetti indesiderati sono dose-dipendenti, risulta che il sesso femminile è trattato sistematicamente a dosaggi eccessivi?
- 7) Il numero di recettori dopaminergici D2, su cui sono presenti le maggiori evidenze di letteratura relative al meccanismo di azione dei farmaci ad attività antipsicotica, risulta diverso nei due sessi e nel sesso maschile tende a declinare più rapidamente con l'età (11, 12). Ciò implica una differenziazione del dosaggio di antipsicotici in funzione del sesso che tende ad amplificarsi nel paziente anziano?

Al termine di tutte queste questioni proviamo ad osservare come la ricerca clinica si occupi delle differenze di genere nelle terapie con antipsicotici. Lo studio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (13) pubblicato nel 2005 rappresenta un'indicazione chiara rispetto alle potenzialità ed ai limiti degli antipsicotici atipici nella pratica clinica. Ha fornito chiare indicazioni con una potenziale ricaduta sui comportamenti degli psichiatri nel trattamento prolungato di gravi patologie psichiatriche. Ebbene, al baseline, i 1460 pazienti randomizzati erano per il 74% uomini (N=1080) e per il 26% donne (N=380). Alla luce di quanto abbiamo esposto sopra emerge il dubbio che i risultati dello studio debbano essere analizzati per genere, non potendo affermare che ciò che è vero per il sesso maschile o per un campione per 3/4 composto da soggetti maschi sia necessariamente vero

anche per un campione di sesso femminile.

### ***Le origini delle differenze***

Fin dai primi stadi della sua formazione il cervello è un organo caratterizzato da dimorfismo sessuale. Quando viene al mondo il neonato ha un Sistema Nervoso Centrale che presenta già un'inclinazione di risposta verso modalità maschili o femminili (24) (Grafico 2). A questo va aggiunto che il sesso anatomico produce risposte e aspettative nei caregivers, diseguali nei due sessi, che inducono su tratti sessuali strutturalmente dimorfici una crescente divergenza di comportamenti e maturazione del SNC del neonato. In conclusione vie differenziate nella maturazione del comportamento vengono progressivamente rinforzate da imperativi biologici ed esperienze legate all'apprendimento. Il dimorfismo cerebrale, le differenze ormonali e i comportamenti specifici per genere facilitati dai caregivers, aiutano a comprendere come tante patologie psichiatriche abbiano espressione diversa nei due generi.

### ***Schizofrenia e genere***

Le maggiori differenze di genere riscontrate nella schizofrenia sono le seguenti (14):

- Esordio più tardivo nelle femmine
- Sintomi deficitari prevalenti nel sesso maschile
- Alleanza terapeutica più stabile nel sesso femminile
- Maggiore frequenza di abuso di sostanze nel sesso maschile
- Maggiore frequenza di comorbidità nel sesso femminile (disturbi del sonno, affettivi, dolore, allergie, patologie endocrine, disturbi alimentari e disturbi di personalità)

## **Esordio**

Per quanto riguarda l'esordio, esistono evidenze in letteratura sulle differenze d'età nell'espressione della malattia nei due generi. La diagnosi di schizofrenia viene generalmente effettuata tra i 15 e i 25 anni di età. In questi dieci anni il rapporto maschi femmine è 1,2:1. La letteratura è concorde nell'ipotizzare che l'insorgenza del disturbo sia posticipata nel sesso femminile, ma quali le cause? Le ipotesi formulate sono diverse, qui di seguito riportiamo brevemente alcune di esse (15):

- Maggiore vulnerabilità del cervello maschile per una maturazione più lenta
- Effetto neuroprotettivo degli ormoni femminili
- Minore lateralizzazione funzionale nel cervello femminile e quindi maggiore "riserva funzionale" a fronte del danno indotto dalla schizofrenia
- Maggiore esposizione a traumi cranici durante l'infanzia nel maschio
- I maschi giungono prima all'attenzione dello psichiatra per il più frequente riscontro di anomalie comportamentali ed aggressività.
- I criteri diagnostici per schizofrenia escludono episodi iniziali brevi con compromissione dell'affettività, più spesso riscontrati nel sesso femminile.

In conclusione, esistono profonde differenze nell'esordio del disturbo anche se le ipotesi esplicative di tali differenze non sono ancora uniformi. Possiamo però con sufficiente certezza affermare che tra i 25 e i 35 anni la frequenza di esordio di schizofrenia è uguale tra i due sessi. Dopo i 35 anni la probabilità di una prima visita dallo psichiatra per schizofrenia è del 50% superiore nel sesso femminile. Very late onset schizofrenia è molto più frequente nel sesso femminile. Il gruppo di sog-

getti con esordio di schizofrenia è composto da uomini più giovani e donne più mature. Risulta dunque importante effettuare un controllo per età, quando si confrontano i risultati di efficacia degli antipsicotici nel trattamento del primo episodio di psicosi in uomini e donne. Il trattamento dell'esordio viene effettuato su gruppi di maschi e femmine non omogenei per età.

## **Decorso**

Nonostante la possibilità che diagnosi ed inizio di trattamento risultino ritardati le donne presentano sintomi meno severi, meno ospedalizzazioni, degenze più brevi, maggiore frequenza di lavoro, meno problemi legali ed una probabilità più elevata di vivere relazioni affettive durature rispetto agli uomini (14). Tale dato sembra in contrasto con l'ipotesi che il sesso femminile giunga più tardi all'osservazione dello psichiatra per una sintomatologia all'esordio più "leggera". In questo caso infatti, come indicato da numerose ricerche, l'inizio ritardato dei trattamenti dovrebbe produrre un peggiore outcome.

Il migliore outcome nel sesso femminile sembrerebbe secondario non tanto ad una migliore risposta al trattamento ma all'aderenza alle terapie, allo stile di vita, al supporto sociale, al vantaggio di un esordio più tardivo e alla protezione ormonale. Il corollario di tali osservazioni dovrebbe essere che le donne hanno necessità di terapie di mantenimento antipsicotiche a dosaggi meno elevati rispetto agli uomini.

Per quanto concerne l'età più matura, occorre osservare che la mortalità in soggetti schizofrenici per cause non naturali (suicidi, incidenti ed omicidi) è più elevata negli uomini che nelle donne. Se più uomini con condizioni cliniche gravi muoiono per cause non

naturali in giovane età, possiamo attenderci una minore differenza nella gravità sintomatologica nei due sessi in età più avanzata. Questo dato sembrerebbe confermato non solo nella frequenza di ospedalizzazione ma anche per quanto riguarda altri indici quali adattamento sociale e lavorativo. In età matura o tarda non sembrano attenuarsi le divergenze per genere e non appare dunque emergere necessità di correzione dei dosaggi, legati alla gravità sintomatologica in funzione del sesso (16). Nella figura 1, che riporta i dati preliminari di una ricerca in corso di pubblicazione del nostro gruppo di ricerca, sono sintetizzati i dati di consumo (utilizzando la Defined Daily Dose DDD) di antipsicotici nella città di Milano nell'anno 2005. Da tale grafico emergono dati in accordo con quanto sopra espresso. Uomini giovani sono trattati con dosaggi mediamente maggiori di antipsicotici. Tale differenza risulta attenuarsi nelle fasce di età maggiori.

## **Le risposte al trattamento con antipsicotici**

Volendo approfondire il tema della diversità di risposta al trattamento con antipsicotici nei due generi, è necessario tenere presente che l'effetto come viene osservato dai clinici è il prodotto di un elevato numero di variabili che comprendono l'assetto genetico, la dieta, l'età del soggetto, il peso, l'abitudine all'esercizio fisico, la percentuale di grasso corporeo, la presenza di trattamenti concomitanti e alcune abitudini di vita come il consumo di alcol, caffè e fumo di sigaretta.

Tutti questi fattori possono giustificare una variazione del dosaggio efficace per una risposta clinica fino a 10 volte. Differenze di genere sono rilevabili per tutte queste variabili, dirette o mediate da ormoni sessuali o da comportamenti genere-orientati. Non sempre tali differenze sono con-

sensuali, spesso la selezione del campione o la modalità dello studio tende ad enfatizzare alcune caratteristiche e a sottovalutarne altre. Per tale motivo spesso i risultati di letteratura su tali questioni non presentano una consistenza rilevante.

Per esempio in uno studio prospettico su una popolazione di 54 soggetti drug-naive la risposta al trattamento antipsicotico risultò superiore nel sesso femminile. In un'altra ricerca su 47 soggetti in trattamento cronico con antipsicotici gli autori osservarono che agli uomini erano prescritti mediamente dosaggi doppi rispetto al sesso femminile. Come gruppo le donne risultano presentare livelli plasmatici di antipsicotici più elevati a parità di dose e presentavano una migliore risposta ai trattamenti. In uno studio condotto in doppio cieco con metodologie rigorose su 44 soggetti (24 maschi) gli autori non hanno osservato significative differenze di risposta al trattamento con antipsicotici nei due sessi. Si è inoltre osservato che il sesso femminile risulta correlato ad una maggiore probabilità di risposta

al trattamento. Se il sesso femminile risultava un fattore predittivo positivo per la risposta al trattamento, la stessa cosa non sembra accadere per la prevenzione delle recidive: la frequenza di recidiva risultava in una ricerca di circa 82% a 5 anni. Il rischio di un nuovo episodio psicotico era aumentato dalla sospensione della terapia (di circa 5 volte), il sesso non modificava tale rischio (15). È dunque necessario approfondire alcuni fattori gender-sensitive che possono influire sulla risposta al trattamento e che risultino di facile riscontro nella pratica clinica.

### ***Il fumo di sigaretta***

Da numerose ricerche in letteratura emerge che tale comportamento produce un effetto significativo sul metabolismo di alcuni farmaci, per tale motivo diversi ricercatori hanno proposto l'ipotesi per cui i livelli mediamente più elevati riscontrati nelle donne in trattamento con antipsicotici siano secondari ad una minore propensione al fumo nel sesso femminile e non a specifiche dif-

ferenze di genere. Numerosi studi su aloperidolo hanno osservato che le differenze di concentrazione plasmatica di aloperidolo tra fumatori e non fumatori (significativamente inferiori per questi ultimi) si riscontravano solo nei soggetti con genotipo omozigote per 2D6\*10. Questi dati hanno portato Brockmoller e coll. ad ipotizzare che il genotipo del soggetto sia un fattore fondamentale per conoscere la risposta ai trattamenti con aloperidolo in soggetti fumatori e non fumatori (17). Per quanto riguarda il fumo di sigaretta ciò che emerge in letteratura è che per molti antipsicotici il fumo di sigaretta rappresenta un induttore degli enzimi metabolici, diminuendo i livelli plasmatici raggiunti a seguito dell'assunzione, il tipo di effetto è mediato dall'assetto genetico del soggetto, il sesso femminile presenta una capacità metabolica generalmente inferiore ed una minore tendenza all'utilizzo di sigarette, dunque questo gruppo presenta generalmente livelli plasmatici di AP, a parità di dose, generalmente più elevati.

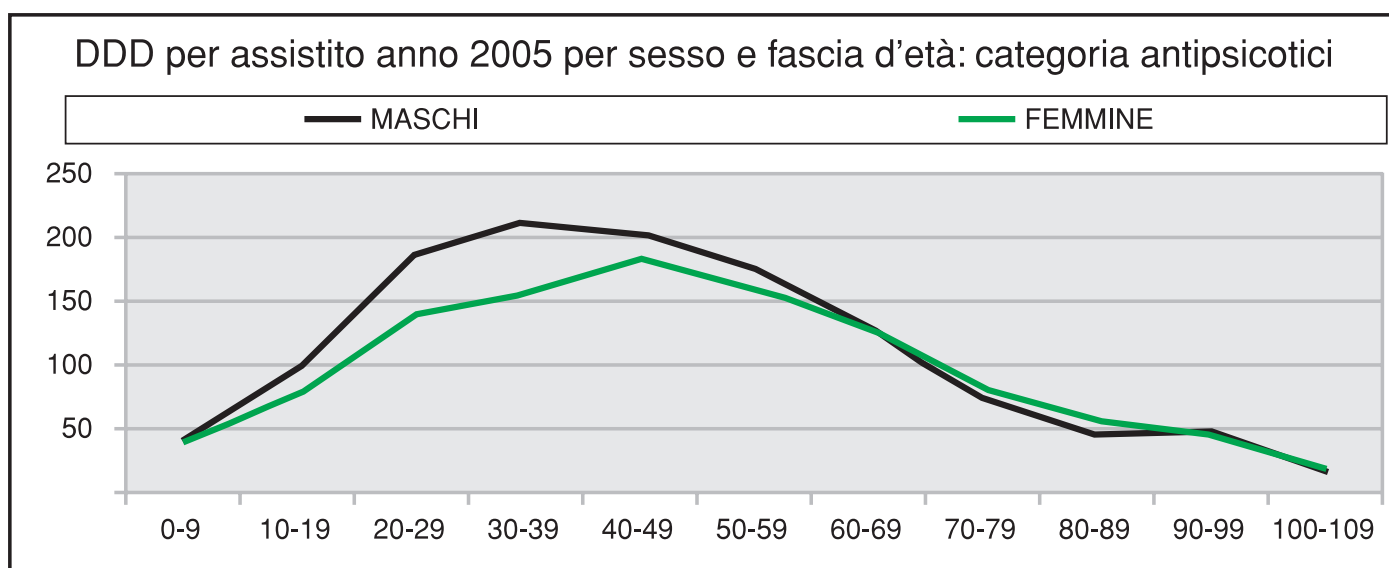


Fig. 1: Uso degli antipsicotici in una popolazione italiana per fasce di età

## ***Il volume di distribuzione***

Un'altra variabile che differisce in funzione del genere, da valutare quando si prescrivono antipsicotici, è il volume di distribuzione. Il volume di distribuzione per molecole lipofile (come gli AP) è maggiore nelle donne. Il volume ematico è inferiore ma è maggiore il compartimento lipidico. La proporzione di tessuto adiposo varia mediamente nelle donne dal 33% in fase post-puberale al 48% in tarda età (nell'uomo dal 18% al 36%). Queste differenze giustificano una maggiore emivita delle molecole nel sesso femminile, favorendo nel tempo fenomeni di accumulo. Particolarmente nella somministrazione di terapia long acting gli intervalli di somministrazione, al raggiungimento dello stady-state, dovrebbero essere prolungati nel sesso femminile (18).

## ***Invecchiamento***

L'invecchiamento è caratterizzato dalla diminuzione di acqua intracellulare, concentrazione di Binding-protein, massa corporea, metabolismo epatico ed escrezione renale. Tutti questi fattori agiscono sinergicamente aumentando l'effetto degli antipsicotici nei soggetti anziani. Le donne anziane sono più esposte a fenomeni di accumulo per la maggiore presenza di tessuto adiposo. Per prevenire effetti indesiderati il dosaggio di AP nelle donne anziane dovrebbe essere ridotto con maggiore intensità rispetto al sesso maschile.

## ***Effetti indesiderati e genere***

L'incidenza e la severità degli effetti indesiderati dipende dai livelli plasmatici di AP, che dipendono da: Dose prescritta, Aderenza al trattamento, Metabolismo e Volume di distribuzione. Oltre alla severità, gli effetti indesiderati da AP possono presentare pro-

blematicità diverse nei due sessi: in genere gli uomini tendono a tollerare meno gli effetti che diminuiscono la performance, in particolar modo la performance sessuale. Le donne sono più disturbate da effetti che modificano significativamente il modo di apparire.

Per quanto riguarda la **distonia acuta**, un effetto indesiderato frequentemente associato all'utilizzo di antipsicotici di prima generazione ad elevata potenza, si è a lungo pensato che fosse più frequente nel sesso maschile. In uno studio di 10 settimane a dose fissa su soggetti al primo episodio, risulta che, a dosi equivalenti, è di più frequente riscontro nel sesso femminile. Negli studi precedenti non si considerava il fatto che i maschi vengono trattati generalmente (in particolare al primo episodio) con dosaggi mediamente superiori (19).

Per quanto riguarda invece la **discinesia tardiva**, spesso considerata più comune nel sesso femminile, è stata indagata in uno studio di coorte in cui si è osservata un'incidenza maggiore in anziani maschi. La severità risulta però maggiore nel sesso femminile in tarda età (20).

L'**obesità** risulta particolarmente stigmatizzante per il sesso femminile e l'aumento di body mass index (BMI) indotto da AP sembra più elevato nel sesso femminile (21).

In una metanalisi condotta su 81 studi di almeno 10 settimane, gli autori hanno osservato che l'aumento di peso era maggiore in persone in trattamento con Antipsicotici di prima generazione (FGA) a bassa potenza come tioridazina o mesoridazina rispetto a persone in trattamento con FGA ad elevata potenza come alopiperidolo. Nei soggetti in trattamento con Antipsicotici Atipici (SGA) l'aumento maggiore si osservava in coloro che risultavano in trattamento con clozapina e olanzapina. Un aumento moderato si

osservava con risperidone e minimo con ziprasidone, mentre erano insufficienti i dati relativi ad aripiprazolo e quetiapina (22). In una ampia analisi retrospettiva, confrontando i risultati con la prevalenza di obesità nella popolazione generale, Allison e coll. hanno osservato che per il sesso maschile non emergono differenze significative di BMI tra soggetti con schizofrenia e popolazione generale (26,14 Vs 25,63), mentre per il sesso femminile le persone con schizofrenia presentavano valori medi di BMI significativamente superiori alla popolazione generale (27,36 Vs 24,50) (22).

La **sindrome metabolica** viene definita dalla presenza di almeno 3 alterazioni tra quelle sottoelencate: Giro vita >102 cm in ♂ e >88 cm in ♀, Trigliceridi >150 mg/dl. HDL < 40 mg/dl in ♂ e < 50 mg/dl in ♀, PA > 130/85 mmHg, Glucosio a digiuno > 110 mg/dl. Tra le persone che soffrono di sindrome metabolica il rischio di diabete o di patologie cardiovascolari risulta aumentato da 1,5 a 5 volte rispetto alla popolazione generale. Nello studio Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) gli autori hanno osservato una prevalenza di sindrome metabolica del 51,6% nel sesso femminile e del 36,0% nel sesso maschile (13).

I risultati di numerosi trial confermano che il sesso femminile presenta con frequenza maggiore riscontro di **iperprolattinemia** indotta da AP. Una recente review indica che le concentrazioni di prolattina possono aumentare fino a 10 volte e inducono come conseguenza amenorrea e galattorrea con frequenze che in alcuni studi raggiungono il 78% dei casi. In uno studio condotto su donne in premenopausa in trattamento con AP gli autori hanno osservato che l'iperprolattinemia correla con una diminuzione della densità ossea, tale dato suggerisce che l'osteoporosi spesso associata a schizofrenia potrebbe

essere secondaria a ipogonadismo da iperprolattinemia indotta da trattamenti con AP. Nella pratica clinica risulta dunque utile valutare, soprattutto nel sesso femminile, il profilo di aumento della prolattina quando si sceglie un antipsicotico (23). Nel sesso femminile l'iperprolattinemia può indurre amenorrea e galattorrea nel breve periodo, ma risulta pericolosa per l'induzione di forme precoci o particolarmente gravi di osteoporosi. La condizione è resa ancora più grave dal fatto che alcuni AP possono aumentare il rischio di frattura in quanto inducono vertigine e ipotensione ortostatica. Il sesso maschile appare invece più esposto ai sintomi più immediati dell'iperprolattinemia con ipogonadismo e diminuzione della libido.

### Conclusioni

In conclusione della presente trattazione si ritiene opportuno fornire alcune indicazioni di massima su un utilizzo gender-sensitive di molecole ad azione antipsicotica:

- Le donne necessitano di dosi inferiori rispetto agli uomini.
- Le terapie depot devono essere somministrate ad intervalli più lunghi nelle donne.
- I livelli di prolattina sono generalmente più elevati nelle donne.
- L'obesità è un problema generalmente sentito più grave nel sesso femminile.
- La dose va modulata nell'invecchiamento (modificazione grasso corporeo).
- Gli effetti indesiderati sono genere specifici.

C'è infine un'ultima questione che riguarda la contraccettione orale che può provocare ulteriori modificazioni dei livelli plasmatici. Infine quando prescriviamo un AP ad una donna in età fertile

è necessario sapere che lo stiamo prescrivendo ad una donna potenzialmente gravida. Tale questione meriterebbe un'ulteriore trattazione sia sugli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici, sia sul rapporto rischio beneficio dell'utilizzo di antipsicotici in gravidanza.

### BIBLIOGRAFIA

1. Anthony M, Berg MJ: Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics, part I. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11:601–615.
2. Anthony M, Berg MJ: Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics, part II. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11:617–629.
3. Kashuba AD, Nafziger AN: Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 203–218.
4. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:529–647.
5. Flores Perez J, Juarez Olguin H, Flores Perez C, Perez Guille G, Guille Perez A, Camacho Vieyra A, Toledo Lopez A, Carrasco Portugal M, Lares Asseff I: Effects of gender and phase of the menstrual cycle on the kinetics of ranitidine in healthy volunteers. *Chronobiol Int* 2003; 20:485–494.
6. Haddad L, Milke P, Zapata L, de la Fuente JR, Vargas-Vorackova F, Lorenzana-Jimenez M, Corte G, Tamayo J, Kaplan M, Marquez M, Kershenovich D: Effect of the menstrual cycle in ethanol pharmacokinetics. *J Appl Toxicol* 1998; 18:15–18.
7. Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Balant LP: Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions: a pharmacoepidemiological perspective. *Therapie* 1996; 51:399–402.
8. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP: Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drugdrug interactions. *Drug Saf* 2001; 24:947–959.
9. Peralta V, Cuesta MJ, Caro F, Martinez-Larrea A: Neuroleptic dose and schizophrenic symptoms: a survey of prescribing practices. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:354–357.
10. Miller MA: Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals—the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol* 2001; 20:149–152.
11. Kaasinen V, Nägren K, Hietala J, Farde L, Rinne JO: Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):308-311.
12. Kaasinen V, Kemppainen N, Nagren K, Helenius H, Kurki T, Rinne JO: Age-related loss of extrastriatal dopamine D(2)-like receptors in women. *J Neurochem* 2002; 81:1005–1010.
13. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 22;353:1209-1223.
14. Hafner H: Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(2):17–54.
15. Seeman MV: Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs *Am J Psychiatry* 2004; 161:1324–1333.
16. Jeste DV, Lindamer LA, Evans J, Lacro JP: Relationship of ethnicity and gender to schizophrenia and pharmacology of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32:243–251.
17. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, Roots I: The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:438–452.
18. Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montresor C, Fumagalli S, Mundo

- E: Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003; 63:493–512.
19. Casey D: Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4:109–120.
20. Morgenstern H, Glazer W: Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:723–733.
21. Homel P, Casey D, Allison DB: Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987–1996. *Schizophr Res* 2002; 55:277–284.
22. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686–1696.
23. O’Keane V, Scott J. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:259-261.
24. Goldstein JM Kennedy DN Caviness VS Jr Images in neuroscience. Brain development, XI: sexual dimorphism. *Am J Psychiatry.* 1999;156:352.

# *Il trattamento con antipsicotici nell’anziano: il paradigma dell’incertezza*

*Marco Trabucchi e Angelo Bianchetti*

Il dibattito sull’uso degli antipsicotici nel trattamento dei sintomi psichici e comportamentali nella demenza (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) ha assunto una dimensione rilevante sia in termini clinici che regolatori. È indubbio che la presenza di questi disturbi costituisce uno dei problemi clinici di maggior rilievo nella malattia di Alzheimer e nelle altre forme di demenza, rappresentando un elemento di grande sofferenza per il paziente e per la famiglia (McKeith *et al*, 2005; Bianchetti *et al*, 2004).

Il non adeguato trattamento determina un eccesso di disabilità, una diminuzione della qualità di vita del paziente stesso e dei caregiver, un maggior rischio di istituzionalizzazione ed un aumento dei costi sociali (Bianchetti *et al*, 1995; Herrmann *et al*, 2006; Eaker *et al*, 2002).

È ampiamente riconosciuto che il trattamento dei disturbi com-

portamentali nella demenza non sia riconducibile alla sola prescrizione farmacologica, ma richiede un approccio ampio, che comprenda l’educazione dei familiari e dei caregivers, l’utilizzo di procedure di tipo comportamentale o psicoterapeutico (Finkel, 2003; Caltagirone *et al*, 2005). L’intensività del trattamento, la scelta delle strategie e del tipo di farmaco dipendono da vari fattori clinici e socio-ambientali (si veda la tabella) (Grossberg *et al*, 2003).

Per la terapia dei sintomi psicotici (deliri ed allucinazioni) e di quelli ad essi associati (quali agitazione, alterazione del ritmo sonno-veglia, aggressività) vengono ampiamente utilizzati gli antipsicotici, sia quelli tradizionali che quelli di nuova generazione (Sink *et al*, 2005). Quelli tradizionali (aloperidolo, tioridazina, clorpromazina, ecc.) hanno dimostrato una efficacia clinica in studi non controllati nel 25-

75% dei casi (Lanctot *et al*, 1998; Schneider *et al*, 1990). I pochi studi controllati hanno dimostrato una efficacia indistinguibile dal placebo e dai trattamenti non farmacologici, oppure solo lievemente superiore (Teri *et al*, 2002; Devanand *et al*, 1998). D’altra parte, è noto come gli antipsicotici convenzionali siano associati a numerosi e seri effetti collaterali correlati alle loro proprietà farmacodinamiche (anti-dopaminergiche, anticolinergiche, adrenolitiche ed antiistaminiche) (Bellantuono *et al*, 2003). Recentemente è stata prestata particolare attenzione agli effetti sulla conduzione e sul ritmo cardiaco (Herrmann *et al*, 2006). Questo ha indotto l’AIFA a decretare la modifica degli stampati delle specialità contenenti neurolettici, introducendo tra le controindicazioni la presenza di malattie cardiache clinicamente significative, il prolungamento del tratto QTc, la familiarità per

aritmie e raccomandando di effettuare un ECG prima di iniziare e durante il trattamento. La scarsa tollerabilità di questi farmaci, soprattutto alle dosi più elevate, rende quindi il loro uso limitato in particolare nei soggetti anziani (McKeith *et al*, 2005). D'altra parte, questa categoria non è registrata in Italia con specifiche indicazioni al trattamento dei disturbi psichici associati alla demenza, ma genericamente per il trattamento di "sindromi di ipereccitabilità del sistema nervoso centrale, stati di agitazione psicomotoria, aggressività, manifestazioni deliranti ed allucinatorie..., psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche".

L'introduzione nella pratica clinica nell'ultimo decennio di antipsicotici "nuovi" o "atipici" ha costituito una fonte di indubbio interesse e questi farmaci sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento dei BPSD (Bullock, 2005). Il particolare profilo farmacodinamico di questi farmaci, sebbene diversi fra di loro, determina una maggiore tollerabilità rispetto a quelli tradizionali, con minori effetti collaterali di tipo extrapiramidale (van Iersel *et al*, 2005). Come è ormai ampiamente noto dal 2004, in seguito alla segnalazione da parte delle ditte produttrici di un'incidenza significativamente maggiore rispetto al placebo di eventi avversi di tipo cerebrovascolare in trial con risperidone e olanzapina condotti su pazienti anziani con BPSD, sono state emanate raccomandazioni specifiche da parte degli organi regolatori (FDA, EMEA, AIFA). Attualmente nel nostro Paese l'uso di risperidone, olanzapina e quetiapina è espressamente "non autorizzato" per il "trattamento della psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza". Questo nonostante numerosi studi abbiano rilevato come qualsiasi antipsicotico, in parti-

colare in presenza di fattori di rischio, determina un aumento di eventi avversi cerebrovascolari, mentre il rischio globale di mortalità è maggiore per l'uso di antipsicotici convenzionali (Gill *et al*, 2005; Wang *et al*, 2005; Trifido *et al*, 2007; Schneeweiss *et al*, 2007).

I recenti risultati dello studio CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease), condotto con una metodologia originale, più vicina all'approccio clinico (l'outcome principale dello studio condotto in cieco è l'interruzione del trattamento) indicano che i pazienti che assumono placebo interrompono molto prima il trattamento per mancanza di efficacia (9 settimane rispetto a 22 con olanzapina, 26 con risperidone e 9 con quetiapina), anche se interrompono meno frequentemente lo studio per la comparsa di effetti collaterali (complessivamente il 5% dei pazienti che ricevono placebo, il 24% di quelli in trattamento con olanzapina, il 16% di quelli con quetiapina e il 18% di quelli con risperidone) (Schneider *et al*, 2006). In definitiva, lo studio conferma quanto noto a tutti i clinici (cioè che i farmaci con minori effetti collaterali sono generalmente quelli meno efficaci!) e non aiuta certo il medico quando deve assumersi la responsabilità di sottoporre il paziente ad un potenziale rischio per correggere un grave disturbo. Per questa ragione è interessante ciò che viene riportato nell'editoriale che accompagna il lavoro di Schneider: *"I clinici, me incluso, continuano a prescrivere questi farmaci. Sebbene i risultati di numerosi trial clinici suggeriscano che questa pratica è basata su una certa evidenza scientifica, noi l'abbiamo fatto senza una chiara evidenza della natura e dell'estensione del valore clinico dei farmaci antipsicotici, almeno fino ad ora.*

*Questi risultati (dello studio di Scheider, ndt) e l'evidenza che i problemi comportamentali nella malattia di Alzheimer possono essere ridotti da cure specializzate che stressano gli approcci non farmacologici, suggeriscono che questi farmaci hanno un ruolo limitato, ma a volte necessario, nella cura del paziente con malattia di Alzheimer. Dovrebbero perciò essere meglio prescritti in un sistema di cure che prevede la competenza e l'esperienza necessaria ad assicurare che i rischi associati ai farmaci sono giustificati dai potenziali benefici."* (Karlavish, 2006).

Il tema del trattamento dei BPSD si collega perciò al tema, più ampio, della prescrizione off-label di farmaci che, secondo dati recenti, raggiunge negli Stati Uniti il 21% di tutto il mercato (Hampton, 2007). È un'epidemia di presunzione da parte di molti medici, oppure una dimostrazione di corruzione planetaria della nostra professione? Vi è, invece, alla base di questo fenomeno, una forte presa di coscienza che le metodologie attualmente in atto per la registrazione dei farmaci non permettono di coprire tutte le aree di bisogno, imponendo al medico di attuare trattamenti ritenuti utili anche superando i limiti imposti dalle norme regolatorie (Karlavish, 2006). Su questi temi si è aperto un dibattito di grande importanza per il futuro della medicina e delle libertà di cura. Fortunatamente da sempre più parti si accetta che la medicina basata sull'evidenza si confronti con quella del mondo reale, non per valorizzare un pressapochismo pasticcione, ma per misurare la dimensione umana dei problemi (Parker, 2005; Hampton, 2002). Nel caso dei BPSD ci troviamo quindi in una condizione del tutto particolare, nella quale esistono farmaci espressamente non raccomandati per cui vengo-

no utilizzati altri farmaci che non solo non hanno l'indicazione specifica, ma che non hanno studi che ne supportano l'efficacia ed altri che mostrano almeno lo stesso profilo di rischio.

Cosa deve fare il medico di fronte alle situazioni quotidiane di pazienti in grave sofferenza, con fortissimi disagi per i familiari? Forse rifuggire da una scelta (perché il placebo in questo caso si configura come il "male minore" più per il medico che per il paziente!)? Oppure affidarsi alla propria esperienza, alla capacità di fare sintesi in situazioni caratterizzate quasi sempre da una grande complessità delle manifestazioni cliniche, in cui l'interazione fra la patologia neurologica, la comorbidità, le relazioni ambientali, la storia individuale sono tali da rendere inapplicabile qualsiasi paradigma teorico o stereotipo? Come si potrebbe superare questo contrasto e contraddizione che caratterizza tanta parte dell'esperienza di molti medici colti, attenti e coscienti?

Non si tratta di domande né retoriche né superficiali. Come è possibile rispondervi? Forse si

potrebbe pensare a studi di popolazione, con criteri rigorosi, anche se aperti alle istanze del mondo reale, sul modello del CATIE-AD, ma con un approccio più vicino alle esigenze cliniche. Vi è alla base della mancanza di risposte a queste domande anche uno stigma che tuttora colpisce le persone affette da demenza: vale la pena investire in ricerca per le persone affette da demenza? la sintomatologia comportamentale è realmente un problema clinico? oppure solo il segno della incapacità dei parenti (e degli operatori sanitari) di relazionarsi con i pazienti? la persona affetta da BPSD soffre veramente?

In questo scenario va rammentato il progetto recentemente proposto dall'AIFA, che ha deciso di sottoporre la prescrizione dei farmaci neurolettici per i pazienti dementi ad un sistema di distribuzione controllata da parte dei centri regionali (dovrebbero essere le UVA, anche se viene dato mandato alle regioni di decidere) per raccogliere dati in termini di tollerabilità dei trattamenti. Purtroppo, dobbiamo sottolineare che il progetto,

lodevole nelle intenzioni, prevede uno schema molto rigoroso che obbliga i pazienti a recarsi ogni due mesi in ospedale per ottenere direttamente i farmaci (si badi: qualsiasi neurolettico, non solo quelli atipici!). Questo comporterà un grande dispendio di risorse (soprattutto da parte dei pazienti e dei loro familiari), solleverà del tutto i medici di medicina generale dalla responsabilità di seguire questi pazienti e complicherà notevolmente l'attività delle UVA. Si possono poi nutrire dubbi sulla scientificità (e quindi utilità) dei dati che si raccoglieranno, vista la mancanza di qualsiasi indicazione metodologica rigorosa per la definizione dei criteri di valutazione dell'efficacia e della tollerabilità. Non era forse meglio uno studio su numeri più piccoli (il CATIE-AD ha reclutato 421 soggetti), condotto in un numero selezionato di centri con una metodica rigorosa e controllata?

Non vogliamo fare della retorica inutile, ma è chiaro che le persone più colpite dal provvedimento sono gli ammalati e coloro che hanno deciso di dedicarsi a loro, siano essi caregiver informali o

## Tabella 1

### *Elementi per la decisione terapeutica riguardo i BPSD nella demenza*

- Etiologia della demenza
- Profilo dei BPSD (frequenza, gravità, clusterizzazione, persistenza)
- Grado di compromissione cognitiva e funzionale
- Comorbidità e trattamenti in atto
- Rischi per il paziente e per i caregiver
- Sofferenza del paziente e del caregiver
- Ambiente e rete sociale e familiare

anche medici.

Speriamo che si possa allargare la riflessione attorno ad un problema molto serio (la prescrizione off-label di farmaci per i disturbi comportamentali dei dementi) per trasformare un progetto lodevole nelle intenzioni, ma a nostro avviso inappropriato nei metodi, cercando di offrire ai medici, che quotidianamente si confrontano con la sofferenza degli anziani affetti da demenza, strumenti per migliorare la prassi clinica e non solo complicazioni burocratiche!

## BIBLIOGRAFIA

1. Bellantuono C., Imperadore G., Balestrieri M. Gli antipsicotici: Profilo farmacologico-clinico. In: Trattato di Psicofarmacologia Clinica (eds. C. Bellantuono & M. Balestrieri), 2003;pp 351-426. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
2. Bianchetti A, Scuratti A, Zanetti O, Binetti G, Frisoni GB, Magni E, Trabucchi M. Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer's Disease patients one year after discharge from an Alzheimer's Dementia Unit. *Dementia* 6:108-112, 1995.
3. Bianchetti A, Trabucchi M. Behavioural and psychological symptoms of dementia: clinical aspects. *Neuroscience Research Communications*. 2004; 35(3): 173-183.
4. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1-10.
5. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, Mecocci P, Padovani A, Pirfo E, Scapicchio PL, Senin, U, Trabucchi M, Musicco M. Guidelines for the Treatment of Alzheimer's Disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs & Aging*, 22 (S 1), 2005:1-26.
6. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, Cooper TB, Pelton GH, Mayeux R. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:1512-20.
7. Eaker ED, Vierkant RA, Mickel SF. Predictors of nursing home admission and/or death in incident Alzheimer's disease and other dementia cases compared to controls: a population-based study. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:462-8.
8. Finkel SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Geriatr Med* 2003, 19:799-824.
9. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*, 2005;330:445.
10. Grossberg GT, Desai AK. Management of Alzheimer's Disease. *J Gerontol Med Sci*; 2003, 58A:331-353.
11. Hampton JR. Evidence-Based Medicine, Opinion-Based Medicine, and Real-World Medicine. *Perspectives in Biology and Medicine*. 45; 4, 2002; 549-568.
12. Hampton T. Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs. *JAMA*. 2007;297:683-4.
13. Herrmann N, Lanctot KL, Sambrook R, Lesnikova N, Hebert R, McCracken P, Robillard A, Nguyen E. The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:972-6.
14. Herrmann N, Lanctot KL. Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Saf*. 2006;29:833-43.
15. Karlawish J. Alzheimer's disease—clinical trials and the logic of clinical purpose. *N Engl J Med*. 2006;355:1604-6.
16. Lanctot KL, Best TS, Mittmann N, et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatr*. 1998;59:550-561.
17. McKeith I, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol*. 2005;4:735-42.
18. Parker M. False dichotomies: EBM, clinical freedom, and the art of medicine. *Med. Humanit*, 2005; 31: 23-30.
19. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007;176:627-32.
20. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
21. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38:553-563.
22. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM for the CATIE-AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
23. Sink KM, Holden, KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. A Review of the Evidence. *JAMA*. 2005;293:596-608.
24. Teri L; Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, Foster NL, Schneider LS, Sano M, Whitehouse P et al. Treatment of agitation in AD A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55:1271-1278.
25. Trifiro G, Verhamme KM, Ziere G, Caputi AP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:538-44.
26. van Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. Antipsychotics for behavioural and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. *Drugs Aging*. 2005;22:845-58.
27. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335-41.

# *Antipsicotici e ADRS di tipo metabolico*

*Edoardo Spina*

I farmaci antipsicotici attualmente disponibili nel trattamento delle psicosi comprendono composti di prima generazione, chiamati anche tradizionali o tipici o neurolettici, ed antipsicotici di seconda generazione, detti anche nuovi antipsicotici o atipici. È impressione condivisa da molti psichiatri che l'introduzione dei nuovi antipsicotici abbia comportato importanti vantaggi nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare, garantendo ai pazienti una migliore performance psicomotoria e cognitiva e favorendone l'inserimento in programmi di riabilitazione psico-sociale. Dal punto di vista clinico, i nuovi antipsicotici si differenziano dagli antipsicotici tradizionali per una minore tendenza ad indurre effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia e si ritiene posseggano un più ampio profilo di efficacia, riguardante sia la sintomatologia negativa, depressiva e cognitiva, che le forme resistenti al trattamento (1). Recenti meta-analisi degli studi clinici controllati hanno confermato che alcuni antipsicotici di nuova generazione presentano un più favorevole profilo di efficacia rispetto ai composti tradizionali (2). Alcune linee-guida internazionali, come quelle del National Institute for Clinical Excellence (NICE), considerano gli antipsicotici di nuova generazione come i composti di prima scelta nel trattamento di pazienti cui viene posta per la prima volta la diagnosi di schizofrenia (3). Un recente studio indipendente in

doppio cieco, finanziato dal National Institute of Mental Health (NIMH), non esente tuttavia da limitazioni metodologiche, ha in parte minimizzato il livello innovativo dei nuovi antipsicotici concludendo che la maggior parte degli antipsicotici di seconda generazione non presenta vantaggi sostanziali in termini di efficacia e tollerabilità rispetto ad un composto di prima generazione, la perfenazina (4). Inoltre, numerose evidenze scientifiche e l'esperienza clinica acquisita nel corso degli ultimi anni hanno evidenziato alcuni limiti relativi al profilo di tollerabilità dei nuovi antipsicotici che inducono a riconsiderare il rapporto beneficio-rischio di questi farmaci. Infatti il trattamento con antipsicotici di seconda generazione, oltre ad effetti indesiderati di tipo cardiaco (prolungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma associato ad aumentato rischio di aritmie cardiache e morte improvvisa), può indurre, con differenze tra una molecola e l'altra, effetti indesiderati di tipo metabolico, quali aumento ponderale, alterazioni del profilo glicidico e lipidico, con conseguente rischio di complicazioni cardiovascolari.

Nell'esaminare la relazione tra l'uso degli antipsicotici e la comparsa di questi effetti indesiderati va sottolineato che alterazioni metaboliche sembrano essere più frequenti in pazienti psichiatrici indipendentemente dal trattamento. Sebbene gli studi epidemiologici condotti a tale scopo

siano poco numerosi e presentino una serie di limitazioni metodologiche, vi è una generica evidenza che la prevalenza di obesità e diabete sia 1.5-2 volte più elevata tra i pazienti affetti da schizofrenia e disturbi affettivi che nella popolazione generale (5).

## ***Aumento ponderale ed obesità***

È da tempo noto che il trattamento con antipsicotici tradizionali, in particolare i derivati fenotizini, è frequentemente associato ad aumento ponderale. Dopo l'introduzione dei nuovi antipsicotici numerose evidenze hanno dimostrato che il trattamento con questi farmaci può determinare un incremento del peso corporeo già nei primi mesi di terapia con raggiungimento di un valore massimo (plateau) generalmente intorno ad un anno. Dopo 10 settimane di trattamento l'aumento medio del peso corporeo varia tra 0.5 e 5 kg rispetto al placebo con significative differenze tra le varie molecole nell'incidenza e nell'entità di questo effetto (5, 6). Sebbene gli studi condotti sull'argomento presentino alcune limitazioni metodologiche (differenti durata, dosaggi non equivalenti, diversa definizione dell'incremento del peso corporeo, ecc.) che rendono difficile un adeguato confronto tra i vari composti, i risultati sono concordi nell'indicare che, tra i nuovi antipsicotici, clozapina ed olanzapina sono associati ad un più marcato

incremento ponderale, seguiti da risperidone e quetiapina, mentre più basso appare il rischio con aripiprazolo, amisulpride e ziprasidone, composto non ancora in commercio in Italia (5, 7). L'incremento ponderale è generalmente associato ad un aumento del grasso viscerale (obesità intraddominale) ed intraepatico. Gli specifici meccanismi farmacologici responsabili dell'aumento ponderale indotto da antipsicotici non sono ancora perfettamente conosciuti. Si ritiene che l'antagonismo nei confronti di diversi sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione della fame e della sazietà possa essere implicato. In particolare, un ruolo predominante viene attribuito all'antagonismo verso i recettori H<sub>2</sub>-istaminergici e 5-HT<sub>2C</sub> serotoninergici (5). A sostegno di questa ipotesi, clozapina ed olanzapina, gli antipsicotici di seconda generazione a maggior rischio di aumento ponderale, sono proprio i composti con maggiore affinità verso questi recettori. Oltre a fattori relativi al farmaco (tipo di molecola e dose), tra i diversi fattori di rischio per l'aumento ponderale indotto da antipsicotici sono da annoverare un basso indice di massa corporea prima del trattamento, l'età giovanile, il sesso femminile e la contemporanea assunzione di stabilizzatori dell'umore (litio, valproato). L'aumento del peso corporeo, oltre ad influenzare in modo negativo l'adesione al trattamento, può avere importanti implicazioni psicologiche (riduzione dell'autostima, depressione) e dar luogo a gravi conseguenze cliniche quali diabete, dislipidemie, patologie cardio- e cerebrovascolari ed aumentata mortalità. L'incremento ponderale è generalmente reversibile con la sospensione del trattamento e può essere parzialmente controllato con un adeguato approccio dietetico e comportamentale, di

non facile attuazione tuttavia in pazienti ambulatoriali. Diversi farmaci, fra cui metformina, fenfluramina, sibutramina, nizatidina, amantadina, topiramato ed orlistat, sono stati proposti per ridurre l'incremento ponderale indotto da antipsicotici, ma gli studi effettuati per valutarne i possibili benefici hanno portato a risultati inconsistenti o contraddittori (7).

### ***Iperglicemia e diabete mellito di tipo 2***

Negli ultimi anni un numero crescente di case reports e di segnalazioni di sospette reazioni avverse a sistemi di farmacovigilanza ha documentato l'insorgenza di iperglicemia e diabete mellito di tipo 2 in pazienti trattati con diversi antipsicotici di seconda generazione (5, 8). Molti di questi eventi si verificano nel giro di poche settimane dall'inizio della terapia e generalmente si risolvono a seguito di sospensione del trattamento. Diversi studi farmacoepidemiologici retrospettivi, caso-controllo e di coorte, sono stati successivamente condotti per esaminare l'eventuale associazione tra farmaci antipsicotici, sia nuovi che tradizionali, e diabete e per determinarne l'incidenza (9-12). Per la definizione della diagnosi di diabete sono state utilizzate diverse metodologie fra cui il sistema di classificazione ICD-9 e i dati sulla prescrizione di farmaci antidiabetici. Nonostante le limitazioni metodologiche di questi studi ed i risultati non sempre concordanti, dalla maggior parte di queste indagini è emerso un rischio più elevato di diabete in pazienti trattati con antipsicotici rispetto a pazienti non trattati. Il rischio è inoltre lievemente maggiore con gli antipsicotici di seconda generazione rispetto a quelli tradizionali. Come per l'incremento ponderale, tra i nuovi antipsicotici, i dati più consistenti riguardano

clozapina ed olanzapina. Un possibile meccanismo per spiegare l'insorgenza della iperglicemia è dato dalla ridotta tolleranza al glucosio. Lo sviluppo di insulino-resistenza può essere conseguenza dell'aumento ponderale o può verificarsi per un effetto diretto dei farmaci sulle cellule  $\beta$  del pancreas o sui tessuti bersaglio dell'azione insulinica, indipendentemente dall'effetto sul peso e sull'adiposità. Fino ad oggi pochi studi di tipo prospettico, randomizzati e controllati, hanno valutato l'effetto dei diversi antipsicotici di prima e seconda generazione sul metabolismo del glucosio e dell'insulina con approccio metodologico adeguato (8).

### ***Alterazioni del profilo lipidico***

Il trattamento con farmaci antipsicotici è spesso associato ad alterazioni dell'assetto lipidico quali aumento dei trigliceridi, del colesterolo totale e del colesterolo a bassa densità (LDL) e diminuzione del colesterolo ad alta densità (HDL), con conseguente aumentato rischio di malattie cardiovascolari (13, 14). Questi effetti erano già stati descritti in corso di terapia con antipsicotici tradizionali a bassa potenza come la clorpromazina. Sebbene i dati disponibili non siano numerosi, tra i nuovi antipsicotici clozapina, olanzapina e, in grado minore, quetiapina sembrano essere i composti più frequentemente coinvolti nell'insorgenza di iperlipidemia. Altre nuove molecole fra cui risperidone, ziprasidone ed aripiprazolo presentano una minore tendenza ad indurre alterazioni del profilo lipidico. I meccanismi che stanno alla base delle alterazioni dell'assetto lipidico indotte da antipsicotici non sono conosciuti. Tuttavia, è stato ipotizzato che queste modificazioni siano una conseguenza dell'incremento ponderale e dell'aumentata resistenza all'insulina. A

sostegno di questo, i composti che più frequentemente causano aumento ponderale ed iperglicemia sono proprio quelli associati ad una maggiore incidenza di modificazioni del profilo lipidico.

### **Monitoraggio dei pazienti**

Sulla base del documentato rischio di effetti indesiderati di tipo metabolico è necessario effettuare un attento monitoraggio in pazienti trattati con antipsicotici. Secondo quanto raccomandato da una Consensus Conference, promossa da diverse associazioni scientifiche (American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity) (15), prima di iniziare il trattamento con antipsicotici di seconda generazione sarebbe opportuno misurare l'altezza ed il peso corporeo, al fine di calcolare l'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza addominale, la pressione arteriosa, la glicemia ed il profilo lipidico a digiuno, oltre ad effettuare un'accurata anamnesi personale e familiare per obesità, diabete, dislipidemie, ipertensione e patologie cardiovascolari. In pazienti con diabete o con fattori di rischio per questa condizione dovrebbero essere presi in considerazione antipsicotici con basso rischio di effetti metabolici. Viene inoltre suggerito di controllare periodicamente il peso corporeo e di misurare la glicemia e l'assetto lipidico a digiuno ogni tre mesi nel primo anno di terapia e, successivamente, almeno una volta all'anno. Sulla base dei risultati di un recente studio condotto in Olanda per valutare gli effetti di vecchi e nuovi antipsicotici sul metabolismo glucidico e la sensibilità all'insulina (16), gli Autori propongono una revisione delle raccomandazioni della Consensus Conference estendendo la

necessità di misurare la glicemia a digiuno a tutti i pazienti schizofrenici indipendentemente dal tipo di antipsicotico prescritto.

### **Necessità di approfondimento scientifico**

Le attuali conoscenze sugli effetti metabolici degli antipsicotici derivano in parte da case reports, da studi epidemiologici di tipo retrospettivo o dall'analisi di database, che spesso soffrono della natura retrospettiva, dell'eterogeneità metodologica, di criteri di selezione inappropriati o della mancanza di gruppi di controllo appropriati. Numerosi aspetti restano ancora da chiarire ed approfondire, quali ad es. la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici, l'identificazione dei diversi fattori di rischio, la precisa definizione del rischio differenziale tra i vari antipsicotici. Studi prospettici, randomizzati e controllati, preferibilmente in pazienti "drug-naive" sarebbero necessari per definire il reale impatto dei vari antipsicotici sul peso corporeo e sul profilo glucidico e lipidico. Tra i campi di indagine da esplorare di particolare interesse sarebbe lo studio di marker genetici associati o eventualmente responsabili delle alterazioni metaboliche indotte da antipsicotici (ad es. polimorfismi genetici del recettore serotoninergico 5HT<sub>2C</sub> ed istaminergico H<sub>1</sub>).

### **Conclusioni e riflessioni**

In conclusione, gli antipsicotici di seconda generazione possono indurre effetti metabolici quali aumento ponderale, diabete mellito di tipo 2 e modificazioni del profilo lipidico. Queste alterazioni, la cui eziopatogenesi è poco conosciuta, sembrano essere più frequenti tra pazienti psichiatrici rispetto alla popolazione e sono documentate, sebbene in misura minore, anche con alcuni antipsi-

cotici tradizionali, in particolare i derivati fenotiazinici a bassa potenza. Queste tre condizioni sono strettamente associate e la loro prevalenza varia tra i diversi antipsicotici. Sulla base dei dati attualmente disponibili, tra gli antipsicotici di seconda generazione clozapina ed olanzapina sono associati ad un rischio più elevato, seguiti da risperidone e quetiapina, mentre più basso sembra essere il rischio con aripiprazolo, amisulpride e ziprasidone che sono però i composti con meno dati disponibili, soprattutto nel lungo termine. Nonostante queste differenze nel profilo di rischio tra i vari composti, proprio per la necessità di ulteriori approfondimenti sull'argomento, facendo proprie le conclusioni dello studio olandese precedentemente citato (16), riteniamo che l'atteggiamento più corretto ai fini di un'appropriata scelta terapeutica sia quello di effettuare un periodico monitoraggio delle funzioni metaboliche in tutti i pazienti sottoposti a trattamento con antipsicotici, sia di prima che di seconda generazione.

Non c'è dubbio che il documentato rischio di effetti indesiderati di tipo metabolico induca a riconsiderare il rapporto beneficio-rischio degli antipsicotici di seconda generazione. A questo proposito, ci sembra opportuno fare alcune considerazioni. In primo luogo, così come gli antipsicotici tradizionali non sono uguali tra di loro, potendosi distinguere tra composti ad alta e bassa potenza con diverso profilo di tollerabilità, alla stessa maniera i nuovi antipsicotici costituiscono un gruppo eterogeneo con alcune differenze farmacologiche che si riflettono in un diverso spettro di effetti indesiderati tra le varie molecole. Se alcuni composti, come gli antagonisti multi-recettoriali clozapina, olanzapina e, in grado minore, quetiapina, presentano un più elevato rischio

di indurre effetti metabolici, il risperidone può causare effetti neurologici di tipo extrapiramidale con l'aumentare del dosaggio e condivide con l'amisulpride un'elevata tendenza ad incrementare i livelli ematici di prolattina con le possibili implicazioni cliniche. Per quel che riguarda la seconda considerazione, se è vero che gli antipsicotici di seconda generazione hanno ricevuto un'intensa spinta promozionale, è anche vero che sono sottoposti a maggiore sorveglianza ed attenzione sia prima che dopo la commercializzazione. Questo può comportare il rischio di "etichettare" i nuovi farmaci con effetti indesiderati che erano già stati riportati, ma non adeguatamente studiati, anche con i composti tradizionali. A questo proposito è opportuno ricordare quanto recentemente avvenuto in tema di tollerabilità con gli antipsicotici. Nel 1998, pochi mesi dopo la sua introduzione nella pratica clinica, il sertindolo, un antipsicotico di seconda generazione, fu ritirato precauzionalmente dal commercio a seguito della segnalazione di alcuni casi di sincope e morte improvvisa attribuiti a prolungamento del tratto QT. Queste osservazioni hanno portato a rivalutare il profilo di tollerabilità cardiaca anche degli antipsicotici tradizionali. L'analisi sistematica della letteratura ha documentato un elevato rischio di cardiotoxicità non solo per alcuni antipsicotici di seconda generazione, come lo ziprasidone, ma anche per diversi antipsicotici di prima generazione fra cui la tioridazina, che è stata conseguentemente ritirata dal commercio, e l'aloiperidolo, la cui prescrizione da parte del medico presuppone oggi l'esecuzione di un elettrocardiogramma di base, come recentemente aggiunto in scheda tecnica (17). Analogamente, il rischio di eventi avversi cerebrovascolari e di mortalità in

pazienti anziani affetti da demenza, attribuito inizialmente ad olanzapina e risperidone, ed esteso in un secondo tempo anche a quetiapina ed aripipazolo, è stato successivamente evidenziato anche per gli antipsicotici tradizionali, come dimostrato da recenti studi farmacoepidemiologici di tipo retrospettivo (18, 19).

## BIBLIOGRAFIA

1. Stahl S. *Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers*. Cambridge University Press. Cambridge 2002.
2. Davis JM, Chen M, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-5564.
3. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. Technology Appraisal Guidance No. 43, London 2002.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
5. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19(suppl 1): 1-93.
6. Allison DB, Mentore LJ, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
7. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. *Drug Safety* 2006; 29: 303-319.
8. Holt RIG, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:125-135.
9. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-981.
10. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 920-930.
11. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effects of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *Br Med J* 2002; 325: 243-247.
12. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 164-170.
13. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70: 1-17.
14. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 18): 27-35.
15. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
16. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, et al. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006; 29: 786-791.
17. Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione 28 febbraio 2007*. G.U. Serie generale n. 60 del 13-3-2007.
18. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischemic stroke: population based retrospective cohort study. *Br Med J* 2005; 330: 445-450.
19. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *New Engl J Med* 2005; 353: 2335-2341.

# Bambini e sicurezza dei farmaci: Una proposta per la SIF

Maria Antonietta Catania, Francesco Salvo, Paola Cutroneo

Il profilo rischio/beneficio di un farmaco è continuamente in fieri, poiché integrato man mano che si acquisiscono nuove conoscenze sia sul versante dell'efficacia che della sicurezza.

I trial clinici rappresentano il gold standard per valutare l'efficacia di nuovi farmaci prima della commercializzazione, ma non garantiscono sufficienti dati sulla sicurezza (Martin *et al*, 2003). Infatti sono condotti su un campione limitato (il più delle volte viene reclutato qualche centinaio di soggetti, al massimo qualche migliaio), selezionato (che di solito non include bambini, anziani e pazienti con pluripatologie e politrattati) e per un periodo di tempo limitato. Quindi i dati ottenuti non sono completamente rappresentativi della popolazione generale che verrà esposta al farmaco a seguito della sua immissione in commercio, quando cioè il farmaco sarà somministrato, per un periodo di tempo anche molto lungo, non a pazienti "ideali" (pochi, di età media, solitamente maschi, strettamente monitorati, collaborativi, con una sola patologia, che non seguono altre terapie), ma a pazienti "reali", che possono coprire tutte le fasce d'età, presentare diverse condizioni cliniche, assumere più farmaci (da prescrizione, da banco, alternativi), non effettuare controlli medici periodici e con compliance variabile.

La situazione, già difficile per gli adulti, diventa ancora più spinosa nella popolazione pediatrica, in

quanto la sperimentazione clinica nei bambini è gravata da ulteriori problematiche di ordine:

- etico: difficilmente si può ottenere il consenso da parte dei genitori,
- metodologico: campioni molto piccoli, caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche scarsamente inquadrabili e generalizzabili,
- economico: le ditte farmaceutiche non sono molto interessate a sviluppare farmaci e produrre linee guida relative alle terapie pediatriche (Cuzolin *et al*, 2006).

Ne deriva che l'impiego dei farmaci in pediatria è spesso off-label, in mancanza di dati sperimentali su indicazioni, schemi posologici, forme farmaceutiche, vie di somministrazione. È stato stimato che il 10-33% delle prescrizioni è "fuori-indicazione" e che il 22-56% di queste prescrizioni riguarda pazienti pediatrici (McIntyre *et al*, 2000; Chalumeau *et al*, 2000; Wilton *et al*, 1999). Inoltre, i farmaci utilizzati off-label possono aumentare il rischio di sviluppare reazioni avverse (ADR) (Horen *et al*, 2002). Secondo uno studio italiano, l'incidenza di ADR risulta pari a 15,1 bambini ogni 1000 trattati (Menniti-Ippolito *et al*, 2000), mentre un'analisi effettuata in un ospedale norvegese, ha stimato che il 28% dei bambini trattati con farmaci sviluppa un'ADR, il 7% al momento del ricovero, il 18% durante il ricovero ed il 9%

dopo la dimissione (Buajordet *et al*, 2002).

Se quindi la sperimentazione clinica non è adeguata alla risoluzione di questo problema, altre possono e devono essere le strategie per tutelare la salute dei bambini. In primo luogo, le autorità regolatorie possono sensibilizzare in tal senso gli operatori sanitari e le ditte farmaceutiche, portando alla diffusione di avvisi relativi ad un uso più appropriato dei farmaci in pediatria ed all'adeguamento dei foglietti illustrativi.

Altri possibili strumenti sono la segnalazione spontanea delle ADR e gli studi epidemiologici. La segnalazione spontanea non può stimare l'incidenza delle ADR nella popolazione, adulta o pediatrica che sia. Il suo ruolo è infatti quello di lanciare dei segnali d'allarme, come ad esempio la scarsa sicurezza dell'impiego di decongestionanti nasali in bambini al di sotto dei 12 anni (Bollettino Italiano di Farmacovigilanza, 2007). Per avere invece delle stime della dimensione del problema e del peso che esso ha su salute pubblica, pratica clinica e sistema sanitario nazionale, molto utili sono gli studi epidemiologici come quello condotto dal Gruppo di studio sulla sicurezza dei farmaci in pediatria (Menniti-Ippolito *et al*, 2007). Lo studio ha coinvolto diverse strutture ospedaliere con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità ed ha portato alla raccolta di dati sull'associazione tra farmaci ed eventi avversi quali piastrinopenia, lesioni

esofago-gastroduodenali, problemi neurologici e malattie mucocutanee che hanno richiesto il ricovero dopo l'accesso al Pronto Soccorso. Nel periodo in esame (1999-2006), sono stati coinvolti 2.887 bambini. Tra i dati più rilevanti, si possono citare un rischio di 2,2 di piastrinopenia da antibiotici, un rischio con il vaccino MPR (OR 2,7) ed un incremento di rischio di convulsioni con il vaccino esavalente in assenza di febbre (OR 2,7).

Studi come questo permettono quindi di confermare i segnali provenienti dalla segnalazione spontanea e dalla segnalazione aneddotica e di stabilire delle connessioni tra esposizione a farmaco ed evento avverso che i piccoli numeri della sperimentazione e delle singole realtà cliniche non permettono di percepire o, se sospettate, di confermare.

Il contributo di ognuno è fondamentale perché dal dubbio, dal sospetto, dall'esperienza di uno può nascere lo spunto per approfondire, indagare ed ottenere dei risultati che poi verranno condivisi da tutta la comunità scientifica, addestrando così gli operatori sanitari a sospettare e riconoscere lo stesso evento e rafforzando il segnale di allerta. Per fare questo, lo strumento a

disposizione di tutti è la segnalazione di ADR, ancora poco familiare ai sanitari italiani, ma che dovrebbe diventare pratica comune e mezzo di cultura condivisa.

In quest'ottica, noi riteniamo che i farmacologi possano, se organizzati, essere utili.

Ad esempio, si riporta una esperienza condotta dalla sezione di Farmacologia del nostro Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia. Nella provincia di Messina le segnalazioni pediatriche di ADR erano praticamente inesistenti. Insieme ad un piccolo gruppo di amici pediatri abbiamo avviato un progetto pilota, ambiziosamente definito "FarmaPed". In un incontro iniziale con 10 pediatri abbiamo spiegato come segnalare e chiesto loro di inviare le segnalazioni in copia anche al nostro gruppo di lavoro. Ogni segnalazione sarebbe stata analizzata e tutta la rete, non solo il segnalatore, avrebbe ricevuto un commento alla segnalazione. Inoltre, la rete avrebbe ricevuto una periodica rassegna stampa di interesse pediatrico. Dall'ottobre 2006, la rete FarmaPed ha prodotto 25 segnalazioni che rappresentano il 35% del totale (71) delle segnalazioni pediatriche dell'intera regione Sicilia relative

al suddetto periodo. La rete si sta allargando nella nostra provincia e colleghi di altre province hanno aderito, contattando il pediatra che funge da punto di riferimento e tramite con il nostro gruppo ([serconti@glauco.it](mailto:serconti@glauco.it)).

Siamo disponibili a collaborare e condividere esperienze con tutti i colleghi farmacologi che volessero contribuire anch'essi alla costruzione di reti simili nelle loro regioni, onde allargare l'esperienza FarmaPed all'intero Paese sotto l'egida della SIF.

## BIBLIOGRAFIA

- Buajordet I et al, Acta paediatr, 91, 88, 2002.  
Menniti-Ippolito F et al, Quaderni acp, 14, 98, 2007.  
Bollettino Italiano di Farmacovigilanza, XIV, N.2, 2007.  
Horen B et al, Br J Clin Pharmacol, 54, 665, 2002.  
Menniti-Ippolito F et al, Lancet, 355, 1613, 2000.  
Martin K et al, Br J Clin Pharmacol 57, 86, 2003.  
Cuzzolin L et al, Exp Opin Drug Saf, 5, 703, 2006.  
McIntyre J et al, Arch Dis Child, 83, 498, 2000.  
Chalumeau M et al, Arch Dis Child, 83, 502, 2000.  
Wilton L et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 8, S37, 1999.

# *Alfredo Bianchi, un farmacologo, ma soprattutto un uomo di cultura*

*Filippo Drago*

Il Prof. Alfredo Bianchi per una triste fatalità si è spento a Milano lo scorso 26 maggio. Era nato a Vallo della Lucania (in provincia

di Salerno) il 5 settembre 1929. Dopo la laurea in Medicina e Chirurgia, conseguita a Napoli nel 1954, fu mandato dal Prof. Leo-

nardo Donatelli, suo maestro tanto amato, a Gent in Belgio dove trascorse un lungo periodo di studio e di ricerca nella locale

Università, sotto la supervisione del Prof. Corneel Heymans, premio Nobel per la Medicina. Tornato a Napoli, ha proseguito la sua carriera universitaria fino all'ordinariato. È stato chiamato alla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Catania nel 1979 e lì ha insegnato fino al 2001. In quell'anno si trasferì alla Facoltà di Farmacia di Salerno, dove rimase in attività fino a qualche anno fa.

All'inizio degli anni '60, Alfredo Bianchi lavorò a Philadelphia, alla Thomas Jefferson University. Da allora, egli mantenne stretti rapporti di collaborazione con questa Università, dove ha inviato alcuni suoi giovani allievi che lì lavorano tuttora. Egli stesso per anni si recò periodicamente a Philadelphia come *Visiting Professor* nel quadro di una convenzione bilaterale tra la Thomas Jefferson University e l'Università di Catania. Anche con l'ambiente scientifico belga Alfredo Bianchi mantenne rapporti costanti. Egli era infatti membro della Società Belga di Fisiologia e Farmacologia, ed in Belgio si recò periodicamente.

La sua produzione scientifica conta più di duecento pubblicazioni di alto profilo, per lo più su argomenti inerenti la farmacologia del sistema nervoso vegetativo. Sul piano personale, Bianchi era una persona corretta e gradevole, con notevole senso dell'umor,

un "signore" di altri tempi. Direi, tuttavia, che la sua prima dote da ricordare è stata la capacità di rimanere discente fino alla fine della carriera, di non avere mai perso la caratteristica tipica del ricercatore puro ovvero il desiderio di conoscenza. Egli lo ha dimostrato con la sua lunga frequentazione del laboratorio della Thomas Jefferson University, ma anche con l'attiva partecipazione a progetti di ricerca e la pubblicazione di articoli scientifici fino a tempi molto recenti. Un giorno, ricordo, gli dissi di essere rimasto colpito, durante un viaggio in Romania, dal motto dell'Università di Bucarest ("docendo discimus") ed egli mi rispose di conoscere bene quel motto e di averlo scelto come il suo motto personale.

Un altro talento di Alfredo Bianchi deriva dal precedente: era la sua estesissima cultura scientifica che veniva sostenuta da una memoria eccezionale (ricordava i nomi di quasi tutti gli studenti che avevano sostenuto l'esame di Farmacologia con lui). I suoi interessi spaziavano dalla farmacologia molecolare a quella cardiovascolare, dalla neuropsicofarmacologia alla immunofarmacologia. Fondò il primo Centro Cefalee (o Centro Interuniversitario di Farmacologia Clinica delle Cefalee Idiopatiche) ed il primo Centro Antiveneni (o per le Intossicazioni Acute e Croniche) del-

l'area catanese. Quest'ultimo centro fu istituito nell'ambito della Scuola di Specializzazione di Tossicologia, che egli diresse per tanti anni potenziandola ed arricchendola di nuove peculiarità. Il Prof. Bernardini ha raccolto quest'eredità rinnovandola efficacemente e sviluppando gli interessi della Scuola lungo linee direttrici di moderna impostazione. Alla particolare attitudine all'insegnamento egli aggiungeva l'ingegno dell'intuizione e l'abilità della parola: era, infatti, propenso alle grandi conversazioni che amava tenere per ore spaziando da argomenti di Farmacologia a questioni di carattere sociologico e morale. La vasta cultura di Alfredo Bianchi non era, infatti, solo di natura scientifica. Amante della musica, aveva vari interessi letterari cui aggiungeva una passione particolare per i viaggi. Ricorderemo di lui la virtù della comunicazione e l'inclinazione ai rapporti umani. Non ci fu mai uno studente di Medicina che pur essendo stato bocciato agli esami non se ne andasse stringendogli la mano e dicendogli grazie.

Per questo e per altro ancora tutti i Farmacologi Italiani hanno un debito di gratitudine nei confronti di Alfredo Bianchi. Per questo e per altro ancora tutti i Farmacologi che lo hanno conosciuto lo ricorderanno alle generazioni future. Le nostre condoglianze vanno alla famiglia.

## **SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: [franconi@uniss.it](mailto:franconi@uniss.it)

e-mail: [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it)

Internet site: <http://farmacologia-SIF.unito.it>

### **CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:** Achille Patrizio Caputi

**Presidente-eletto:** Carlo Riccardi

**Segretario:** Pier Luigi Canonico

**Past President:** Giovanni Biggio

**Consiglieri:** Elisabetta Cerbai,

Alessandra Concas, Diana Conte  
Camerino, Filippo Drago, Giorgio  
Racagni, Marco Scatigna

### **Quaderni della SIF**

**Comitato di Redazione:** Giovanni  
Biggio, Gianugo Berti, GianLuigi  
Gessa, Francesco Rossi

**Direttore Responsabile:** Flavia  
Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro  
Stampa

Tribunale di Milano in data 11  
marzo 2005 - N° 528