



## numero 40 - 27 febbraio 2009

### In questo numero:

SSRI e rischio suicidio

Epatite da **atomoxetina**

I benefici della riduzione della **terapia sostitutiva**

Il corretto uso degli **anestetici locali**

---

### 1 SSRI e rischio suicidio

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) aumentano il rischio di tentato suicidio e di suicidio portato a termine negli adolescenti depressi, mentre il loro uso sembra addirittura protettivo nel caso degli adulti e degli anziani depressi. E' questa la conclusione di una revisione sistematica, condotta dal gruppo di psichiatri dell'Università di Verona coordinato da Corrado Barbui, che getta luce su una questione a oggi controversa, se cioè la terapia antidepressiva con questi farmaci possa avere come effetto avverso un aumento del numero di suicidi. Sono stati identificati otto studi che hanno coinvolto più di 200.000 pazienti con una depressione moderata o grave. L'uso degli SSRI aumentava il rischio di tentato suicidio o di suicidio portato a termine negli adolescenti (odds ratio 1,92, limiti di confidenza al 95% da 1,51 a 2,44), mentre riduceva tale rischio negli adulti (odds ratio 0,57, limiti di confidenza al 95% da 0,40 a 0,70), con un'azione particolarmente protettiva nei soggetti oltre i 65 anni (odds ratio 0,46, limiti di confidenza al 95% da 0,27 a 0,79). Questi dati erano ancora più marcati se riferiti ai soli suicidi portati a termine (adolescenti, odds ratio 5,81, limiti di confidenza da 1,57 a 21,51; adulti, odds ratio 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,52 a 0,83; anziani, odds ratio 0,53, limiti di confidenza al 95% da 0,26 a 1,06).

#### In pratica

Secondo gli autori della ricerca, i dati degli studi osservazionali confermano la sicurezza della terapia con SSRI negli adulti con depressione maggiore. Nei bambini e negli adolescenti invece questa terapia va seguita con particolare attenzione a causa del possibile aumento del rischio di suicidio. In particolare venlafaxina e paroxetina dovrebbero essere evitate in questa fascia d'età in base alle prove, emergenti da studi randomizzati e osservazionali, che i rischi per la maggior parte degli adolescenti superano i benefici.

#### Bibliografia

C, Esposito E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009;180:291-7.

---

### 2 Atomoxetina e lesioni epatiche

Nell'ambito delle sue attività di controllo post marketing, la FDA statunitense richiama l'attenzione sulle lesioni epatiche da atomoxetina, il farmaco usato per il disturbo da deficit attentivo con iperattività (ADHD) nei bambini.

Prima del 2004 (il farmaco è entrato in commercio oltreoceano nel 2002, molto più tardi in Italia) erano giunte all'FDA due segnalazioni di epatite indotta da atomoxetina. Dal 2005 a marzo 2008 sono arrivate altre sei segnalazioni, per cui è stata modificata la scheda tecnica del farmaco per segnalare questo possibile evento. Dei sei casi, uno (l'unico in età adulta) è morto, quattro hanno avuto un recupero completo della funzione epatica dopo sospensione del farmaco e uno non è guarito completamente. Tutto ciò su un numero stimato di 3,3 milioni di soggetti che hanno ricevuto il farmaco negli Stati Uniti. Non è stato possibile comunque per mancanza di dati determinare il legame diretto tra assunzione del farmaco e morte da insufficienza epatica nel caso letale.

Nella maggior parte dei casi l'evento avverso si manifestava con la comparsa di ittero e uno o più sintomi tra cui stanchezza, perdita dell'appetito, dolore addominale, nausea o vomito. Gli esami di funzionalità epatica erano alterati ma con diversa intensità.

### **In pratica**

In Italia la prescrizione del farmaco è vincolata a un apposito [Registro](#) coordinato dall'Istituto superiore di sanità in collaborazione con l'AIFA. La prescrizione è vincolata alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte di appositi centri clinici accreditati presso le regioni e le province autonome al fine di garantire l'accuratezza diagnostica, evitare l'uso improprio del medicinale e verificarne gli effetti positivi e negativi.

Il medico deve comunque:

informare il paziente sui possibili rischi di insufficienza epatica

dire al paziente di avvertire subito il medico in caso di sintomi quali stanchezza, perdita di appetito, nausea, vomito, prurito, urine scure, ittero, dolore addominale o sintomi influenzali inspiegati

valutare la funzionalità epatica in caso di questi sintomi

interrompere la terapia con atomoxetina e non riprenderla se il paziente ha ittero o una modifica della funzionalità epatica

segnalare ogni caso di lesione epatica alla Rete nazionale di farmacovigilanza.

### **Per saperne di più**

Il [comunicato](#) della FDA.

---

## **3 Meno terapia sostitutiva meno cancro della mammella**

La diminuzione dei casi di cancro della mammella che si è registrata negli ultimi anni in gran parte dei paesi occidentali è secondaria alla drastica riduzione nell'uso della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. A fugare i dubbi al riguardo è la pubblicazione di uno studio osservazionale che ha fatto seguito al trial clinico WHI che nel 2002 era stato interrotto proprio per i dati che dimostravano un chiaro aumento di cancro della mammella nelle donne trattate. A distanza di cinque anni nella popolazione generale si è osservata una flessione dei casi di cancro della mammella, secondo alcuni legata a un diverso accesso alla mammografia e per altri (la maggior parte) alla cessazione della terapia ormonale sostitutiva. Seguendo nel tempo le donne dello studio WHI che erano divise in due gruppi (trattate con estroprogestinici e trattate con placebo) dopo la sospensione dello studio e quindi della terapia in corso, è emerso che l'incidenza di cancro della mammella nel 2002 era doppia nelle donne che avevano utilizzato la terapia sostitutiva (hazard ratio 2) rispetto a quelle trattate con placebo, mentre il rischio si riduceva drasticamente dopo due anni ( $p=0,004$  per la tendenza), raggiungendo un valore pari a 1. In particolare la riduzione dell'incidenza annualizzata di cancro della mammella dal 2002 al 2003 era del 43% (da 122 casi nel 2002 a 68 casi nel 2003).

### **In pratica**

Si conferma che la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di cancro della mammella e che la sua sospensione riporta il rischio a zero nell'arco di due anni. Il ricorso alla terapia sostitutiva va limitato a circostanze particolari e solo per l'uso limitato nel tempo. Le terapie prolungate non vanno invece prescritte e nel caso devono essere sospese.

### **Bibliografia**

Chlebowski R, Kuller L, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;573-87.

---

## **4 Anestetici topici: precauzioni per l'uso**

Gli anestetici topici da banco vanno usati con le dovute precauzioni. Lo sostiene la Food and Drug Administration statunitense che ha pubblicato nel suo sito un alert dopo la segnalazione di eventi avversi anche gravi legati all'assorbimento sistemico degli anestetici topici (lidocaina, tetracaina, benzocaina, prilocaina) usati in forma di crema, unguento o gel. Gli eventi gravi sarebbero stati disturbi del ritmo cardiaco, crisi convulsive, difficoltà respiratorie fino al coma e in due casi la morte. Nei casi mortali due donne erano state trattate con un anestetico locale prima di procedere a una depilazione laser.

Gli anestetici locali vengono anche a volte impiegati per ridurre il fastidio durante l'esecuzione di una mammografia. Un recente studio al riguardo non ha però rilevato alcun rischio di eventi avversi anche se le donne trattate erano poche e occorrono quindi conferme sui grandi numeri.

### **In pratica**

Occorre usare farmaci anestetici locali solo quando strettamente necessario. Qualora ne sia indispensabile l'uso si ricorda di:

- evitare l'applicazione su aree di cute troppo ampie;
- non usare formulazioni con concentrazioni di anestetico troppo alte;
- evitare di applicare questi prodotti su cute lesa o irritata;
- evitare di coprire la cute trattata;
- evitare di applicare calore o panni caldi sull'area trattata.

**Per saperne di più**

Il [comunicato della FDA](#) statunitense