



Uso e profilo di sicurezza dei farmaci antiepilettici: un'analisi dei dati di segnalazione spontanea del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF)

Maria Luisa Iorio¹, Ugo Moretti², Elisa Formenti¹, Gianfranco De Carli¹

¹GlaxoSmithKline

²Unità di Farmacologia Medica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance
Antiepileptic drugs
Adverse drug reaction
Drug utilization

Abstract

Objective: To analyse the safety profile of individual antiepileptic drugs (AEDs) in an Italian spontaneous reporting database over a 16-year period (January 1989-June 2005).

Methods: The data on AEDs were obtained from the database of the Italian Interregional Group of Pharmacovigilance (GIF). This database collects all spontaneous reports of suspected ADRs from six Italian regions: Veneto and Autonomous District of Trento, Lombardia, Sicilia, Emilia Romagna, and Friuli Venezia Giulia, which are the principal contributors to the Italian spontaneous surveillance system. Reports associated with AEDs were selected and only reports with a certain, probable or possible causality assessment (according to WHO criteria) were included. Only AEDs associated with at least 30 reports were considered. Toxicity profiles of individual AEDs were described and compared. Individual AEDs consumption data (Daily Defined Dose/ 1000 inhabitants/ day), referred to the GIF area and to the whole of Italy during the 5-year period 2000-2004, were derived from drug sales data.

Results: In the GIF database 37,906 reports (up to June, 30 2005) were present; 666 of them (1.76%) were associated with at least one AED. The most reported AED was carbamazepine (208 reports) followed by phenobarbital (98) and gabapentin (80). During the period 2000-2004, phenobarbital was the most used AED in the GIF area (2.85 DDD/ 1000 inhabitants/ day) followed by carbamazepine (1.81) and valproate (1.16). In the same period, vigabatrin was associated with the highest reporting rate (186 reports/DDD per 1000 inhabitants per day) followed by oxcarbazepine (154) and gabapentin (110). Considering only the serious reports, vigabatrin maintains the highest rate (186) followed by oxcarbazepine (100) and phenytoin (76). The distribution of ADRs was significantly different ($p < 0.01$) within each system organ class and these differences were related to different AEDs. The most frequently reported ADRs involved the skin. Phenobarbital, lamotrigine, carbamazepine, and phenytoin had the highest percentage of skin reactions (69%, 67% and 60% respectively). Many haematological reactions were reported for each AED; the highest percentage was related to valproate (25%). Vigabatrin was associated with the highest percentage of reactions related to hearing, vision and other senses (97%). Phenytoin and valproate had the highest percentage of hepatic reactions (30% and 20%), whereas gabapentin of nervous system, psychiatric and urinary reactions (26%, 21% and 14%) and phenobarbital of musculoskeletal reactions (13%).

Conclusions: Clinicians should take into account the differences in the toxicity profiles to tailor each antiepileptic treatment to individual patients' characteristics.

Corrispondenza: Maria Luisa Iorio, e-mail: miorio@amgen.com

Introduzione

L'epilessia è definita come una condizione cronica neurologica caratterizzata da crisi ricorrenti [1]. È uno dei disordini neurologici gravi più comuni in tutto il mondo; nei Paesi sviluppati l'incidenza varia da 30 a 50 per 1000 abitanti per anno (prevalenza 6-8 per 1000 abitanti; incidenza cumulativa 3%) [2, 3]. In Italia l'incidenza dell'epilessia è stata stimata pari a circa 40 per 100.000 abitanti per anno, e la prevalenza va da 1,5 a 6,4 per 100.00 abitanti [4]. La malattia può insorgere a qualsiasi età, tuttavia l'incidenza è più alta durante i primi anni di vita e nella popolazione anziana [5]. Perciò l'epilessia è un problema di grande rilevanza all'interno della società, e in Italia è riconosciuta come "malattia sociale" dal 1965 [6].

Il trattamento farmacologico dell'epilessia è complesso; i farmaci antiepilettici vengono scelti in base al tipo di crisi e di sindrome epilettica, all'efficacia, al profilo di tossicità e al costo [7]. Sebbene molte persone affette da epilessia siano trattate con successo con uno degli oltre 20 farmaci attualmente disponibili sul mercato, dal 20 al 30% dei pazienti continua ad avere crisi nonostante l'utilizzo di antiepilettici sia da soli che in associazione [1, 8]. Nel caso in cui il trattamento farmacologico dovesse fallire si potrebbe prendere in considerazione la chirurgia, ma questa è limitata a specifici gruppi di pazienti. La terapia farmacologica resta quindi il punto di forza del trattamento della malattia [9].

I farmaci antiepilettici sono tra gli agenti attivi a livello centrale prescritti più comunemente [10]. In Italia nel 2004 sono stati classificati tra le 6 più prescritte categorie di farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale [11]. Ciò è dovuto anche al fatto che alcuni farmaci antiepilettici sono largamente utilizzati per trattare malattie diverse dall'epilessia, come emicrania, dolore neuropatico, disturbo bipolare, ansia e molte altre [5]. Fino agli inizi degli anni '90 erano disponibili solamente 6 composti (fenobarbital, primidone, fenitoina, etosuccinimide, carbamazepina e valproato). Questi farmaci hanno dei limiti di farmacocinetica, un potenziale teratogenico e un effetto negativo sulle funzioni cognitive che deteriorano la qualità della vita e ne limitano l'uso in alcuni soggetti. Inoltre il 20-30% dei pazienti sono refrattari a questi farmaci [12]. Lo sviluppo dal 1991 di dieci nuovi farmaci antiepilettici (felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, topiramato, tiagabina, vigabatrin e zonisamide) ha esteso le opzioni di trattamento [5]. Sembra che i cosiddetti antiepilettici "di nuova generazione" siano meglio tollerati, interagiscano meno con altri farmaci, abbiano meccanismi di azione unici e un più ampio spettro, e inoltre sembra che diano meno effetti avversi a livello cognitivo rispetto agli antiepilettici "di vecchia generazione" [12]. In definitiva, ciascuno dei farmaci antiepilettici ora disponibili si differenzia dagli altri per proprietà farmacologiche, spettro di efficacia, profilo di tossicità, potenziali interazioni e costo. Una maggiore disponibilità delle opzioni di trattamento può complicare la gestione della terapia, ma può anche offrire nuove opportunità per individualizzare il trattamento. Sebbene in molte situazioni la prima generazione di antiepilettici rappresenti ancora la scelta migliore, c'è un aumento delle evidenze che dimostrano che in molte condizioni gli agenti più nuovi possono essere utilizzati anche come trattamento iniziale [5, 10]. Un farmaco antiepilettico ideale deve essere efficace nel ridurre l'ipereccitabilità neuronale, ma deve anche garantire un rapporto bilanciato tra controllo delle crisi e rischio di effetti avversi fastidiosi o gravi [7]. Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici sono comuni, possono avere un impatto considerevole sulla qualità di vita, possono essere potenzialmente fatali e contribuire all'insuccesso del trattamento in oltre il 40% dei pazienti [13]. Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici possono essere reversibili e dose-dipendenti (come atassia, sedazione, vertigini, disfunzioni cognitive), cronici e non rapidamente reversibili (come cambiamenti del peso corporeo, irsutismo, iperplasia gengivale) e idiosincratichi (come eruzioni cutanee, discrasia ematica, tossicità epatica) [10].

Il profilo di tollerabilità dei farmaci antiepilettici disponibili sul mercato differisce sostanzialmente tra un farmaco e l'altro e diventa spesso un fattore determinante nella scelta terapeutica, poiché i valori di efficacia mostrati dalla maggior parte degli antiepilettici sono simili. Ma decidere quale farmaco abbia il miglior profilo di sicurezza non è sempre facile [13]. I trial clinici non hanno fornito informazioni conclusive sul rapporto rischio/beneficio dei singoli antiepilettici di nuova generazione [7]. Nei trial

clinici condotti finora i nuovi farmaci antiepilettici sono stati studiati come terapia aggiuntiva, paragonata con la monoterapia tradizionale. Sebbene questi studi abbiano fornito utili informazioni sulla loro efficacia e sicurezza, fino ad oggi non sono stati disegnati trial che abbiano messo direttamente a confronto tra loro i nuovi antiepilettici [7]. Inoltre mancano studi farmacoepidemiologici sistematici che indagano le reazioni avverse dei farmaci antiepilettici, il che rende difficile poterne valutare accuratamente l'incidenza [15]. Al momento, valori di incidenza degli eventi avversi dei farmaci antiepilettici sono stati riportati in ottanta trial randomizzati controllati (RCT), tuttavia da questi studi non sono emerse evidenze certe e convincenti per trarre conclusioni definitive [9].

Una fonte alternativa di evidenze è costituita dagli studi osservazionali *post-marketing*. Una sorveglianza *post-marketing* attenta e prolungata è essenziale per rilevare effetti avversi rari o cronici che non possono essere evidenziati durante la fase clinica *pre-marketing* [16]. Sebbene gli studi *post-marketing* abbiano diversi limiti, presentano anche punti di forza che supportano gli RCT. Tali studi hanno il vantaggio di fornire una numerosità alta di pazienti ed essere maggiormente rappresentativi della popolazione nell'ambito della pratica clinica quotidiana [7]. La scoperta di rari effetti idiosincratichi dei farmaci recentemente immessi in commercio è una funzione critica della sorveglianza *post-marketing*. Anche tra i farmaci antiepilettici esistono molti esempi di gravi eventi avversi che sono stati rilevati solo nel periodo successivo alla commercializzazione (insufficienza epatica e pancreatite causate da acido valproico, anemia aplastica e insufficienza epatica da felbamato, difetti del campo visivo da vigabatrin) [17].

Scopo del progetto

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare il profilo di sicurezza di ciascun farmaco antiepilettico all'interno di un database italiano di segnalazione spontanea durante un periodo di circa 17 anni (gennaio 1988 - giugno 2005).

Metodi

In questo studio è stato analizzato il database del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF). Questo database raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) provenienti da cinque regioni italiane: Veneto (dal 1988), Lombardia (dal 1993), Sicilia (dal 1996), Emilia Romagna (dal 2000), Friuli Venezia Giulia (dal 2003); e dalla Provincia Autonoma di Trento (dal 1988). Quest'area aveva una popolazione di circa 24 milioni di abitanti nel periodo dello studio (circa il 43% della popolazione italiana) e produce più del 60% di tutte le segnalazioni spontanee italiane.

Sono stati selezionati all'interno del database del GIF i report correlati con i farmaci antiepilettici (codice ATC N03A). Sono stati considerati solo gli antiepilettici con almeno 30 report ciascuno. Nel database del GIF ogni segnalazione è classificata secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la valutazione del nesso di causalità [18]. In quest'analisi sono state incluse solo le segnalazioni con nesso di causalità certo, probabile o possibile.

I farmaci sono classificati secondo il sistema Italiano Codifa collegato alla classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) e le reazioni secondo la *Adverse Reaction Terminology* dell'OMS (WHO-ART). Una segnalazione viene considerata grave se contiene almeno una reazione fatale, pericolosa per la vita, che ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione, o ha causato una invalidità permanente, o se contiene una ADR inserita nella "*Critical Term List*" dell'OMS [19].

I dati nazionali e regionali di vendita dei farmaci antiepilettici (di marca e generici) relativi a un periodo di 5 anni, dal 2000 al 2004, sono stati forniti dall'*Institute for Medical Statistics (IMS) Health* o estrapolati da database interni di GSK. Il consumo dei farmaci antiepilettici è stato espresso come dose giornaliera definita (DDD) per 1000 abitanti per giorno. Le informazioni sulla popolazione a livello nazionale e regionale sono state recuperate dal sito web dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). I profili di tossicità dei farmaci antiepilettici sono stati confrontati con gli altri usando il test del Chi quadro (χ^2) per le analisi statistiche.

Risultati

Nel database del GIF erano presenti 37.906 segnalazioni (fino al 30 giugno 2005); 6.131 di queste (16,1%) erano relative a vaccini.

Seicentosestantasei segnalazioni (1,76%) erano riferite ad almeno un farmaco antiepilettico; 645 di queste (96,8%) riportavano solo un farmaco antiepilettico sospetto, 20 riportavano 2 antiepilettici sospetti e una ne riportava 3. Il farmaco antiepilettico segnalato più frequentemente è stato la carbamazepina (208 report, 61,2% di ADR gravi) seguito dal fenobarbital (98, 73,2% di ADR gravi) e dal gabapentin (80, 31,3% di ADR gravi) (**Tabella 1**). Tra gli antiepilettici considerati, il fenobarbital è risultato il farmaco più utilizzato nell'area del GIF (2,64 DDD/1000 abitanti x die), seguito da carbamazepina (1,77) e dal valproato (1,15) durante il periodo 2000-2004 (**Tabella 2**). Durante lo stesso periodo il consumo nazionale di antiepilettici ha avuto un andamento simile (**Figura 1**). La **figura 2** mostra il "reporting rate" (numero di report/DDD per 1000 abitanti per die) di tutti gli effetti avversi per ciascun farmaco antiepilettico considerato nel periodo dal 2000 al 2004: il vigabatrin (VGB) aveva il valore più alto (186), seguito da oxcarbazepina (OXC) (154), gabapentin (GBP) (110), fenitoina (PHT) (84), lamotrigina (LTG) (83), carbamazepina (CBZ) (59), acido valproico (VPA) (34) e fenobarbital (PB) (16). Considerando solo i report gravi, il VGB mantiene la percentuale più alta (186), seguito da OXC (100), PHT (76), CBZ (42), GBP (29), LTG (26), VPA (22) e PB (11).

La **tabella 3** mostra la distribuzione dei profili di tossicità secondo la classificazione in classi sistemico-organiche (SOC). La distribuzione delle ADR è risultata significativamente diversa ($p < 0,01$) all'interno di ciascuna SOC e di ciascun farmaco. PB, LTG e CBZ mostravano la maggiore percentuale di reazioni cutanee (rispettivamente 69, 67 e 60%), molto più alta rispetto agli altri antiepilettici.

Sono state riportate molte reazioni ematologiche per ciascun farmaco antiepilettico (la percentuale più alta era relativa all'acido valproico (25%). VGB è risultato il farmaco più coinvolto nelle reazioni a carico degli organi di senso (97%).

PHT e VPA avevano la percentuale maggiore di reazioni epatiche (30 e 20%), mentre GBP di reazioni dei sistemi nervoso, psichiatrico e urinario (26, 21 e 14%) e PB di reazioni muscolo-scheletriche (13%).

Tabella 1 Report di ADR attribuite a farmaci antiepilettici* nell'area del GIF, gennaio 1988 - giugno 2005

Farmaco	Report N (% gravi)	Donne %	Età media (anni ± DS)	Report in pazienti <15 aa %
Carbamazepina	208 (62,5%)	59,9%	49,0±23,9	11,1%
Fenobarbital	98 (61,2%)	42,3%	48,6±21,9	13,3%
Gabapentin	80 (31,3%)	70,9%	61,3±16,5	1,3%
Fenitoina	56 (73,2%)	61,8%	54,2±21,4	5,4%
Acido valproico	55 (63,6%)	50,0%	34,0±23,2	30,9%
Lamotrigina	51 (39,2%)	70,6%	37,3±22,1	17,6%
Oxcarbazepina	43 (62,8%)	50,0%	54,2±22,1	2,3%
Vigabatrin	35 (97,1%)	55,9%	37,8±15,4	5,7%

*Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR.

Tabella 2 Consumo dei farmaci antiepilettici* nell'area del GIF, 2000-2004

	DDD	DDD/1000 abitanti x die	DDD	DDD/1000 abitanti x die
	Area GIF	Area GIF	Italia	Italia
Carbamazepina	18.864.631	1,77	78.366.543	1,81
Fenobarbital	16.812.582	2,64	116.890.351	2,85
Gabapentin	10.261.770	0,63	27.748.816	0,69
Fenitoina	4.877.024	0,37	16.307.203	0,40
Acido valproico	15.186.485	1,15	28.520.300	1,16
Lamotrigina	2.537.506	0,23	10.069.248	0,25
Oxcarbazepina	1.410.012	0,26	11.547.273	0,28
Vigabatrin	626.895	0,07	3.095.088	0,07

*Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. DDD = dose giornaliera definita. Fonte: i dati di vendita di tutti i farmaci sono stati forniti dall'IMS oppure estrapolati da dati interni di GSK.

Considerando le ADR cutanee gravi, sono stati riportati 13 casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) correlati a CBZ, 10 a PB, 7 a PHT e 4 a LTG; 7 casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) correlati a PB, 2 a OXC e 1 a CBZ, PHT, LTG e GBP. Sono stati segnalati anche 6 casi di eritema multiforme (EM) associati a CBZ e 5 a LTG (Tabella 4). Tra le altre ADR cutanee riportate c'erano dermatite esfoliativa (8), esfoliazione della cute (6), eruzione bollosa (3), reazione di fotosensibilità (1).

Figura 1
Consumo dei singoli farmaci antiepilettici nell'area del GIF paragonato con il consumo nazionale, 2000-2004

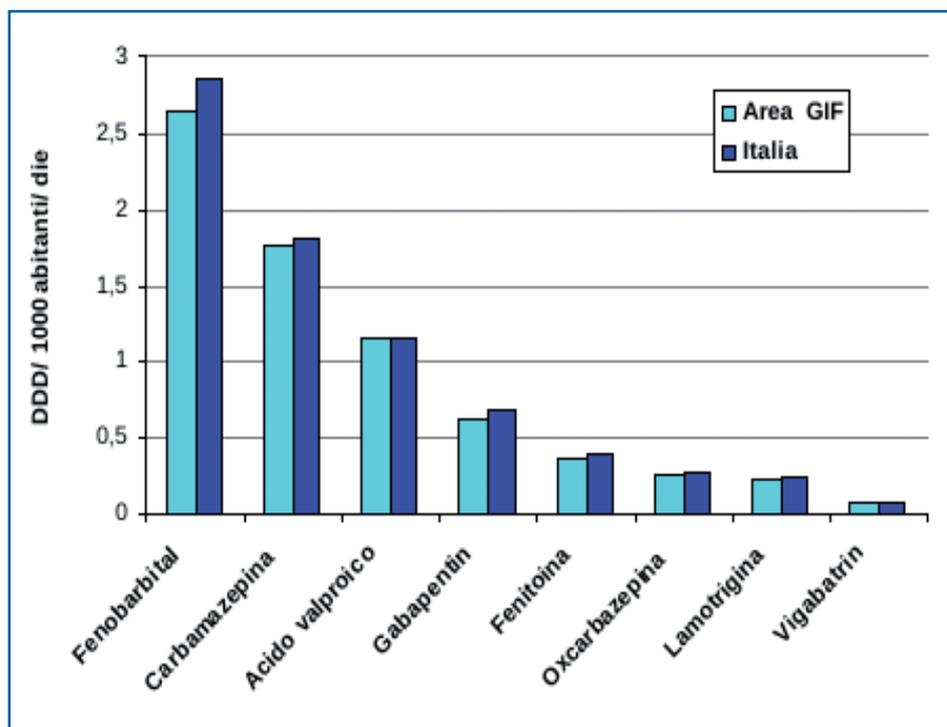
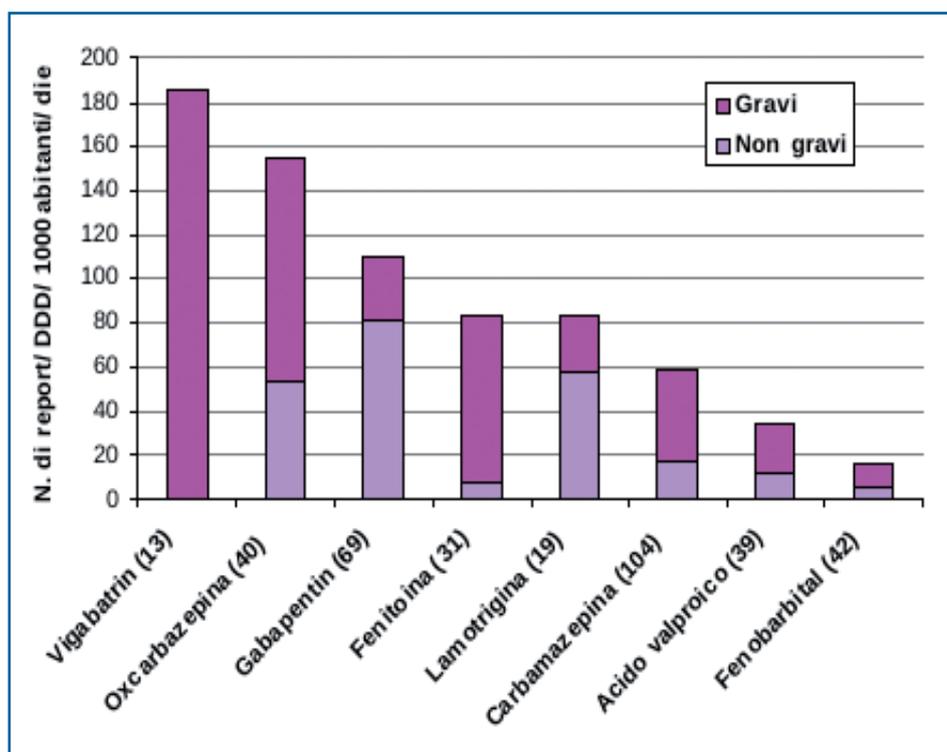


Figura 2
"Reporting rate" delle ADR gravi e non gravi dei singoli farmaci antiepilettici nell'area del GIF, 2000-2004 (in parentesi è riportato il numero totale dei report)



Le reazioni ematologiche sono state le ADR segnalate più frequentemente dopo le reazioni cutanee (92 casi, 15% delle segnalazioni totali). Reazioni ematologiche gravi sono state associate a ciascun antiepilettico considerato, tranne a VGB (Tabella 5). Alla PHT sono stati correlati 17 report di ADR che hanno coinvolto il sistema epatico, inclusi 9 casi di epatite, 1 di insufficienza epatica e uno di danno epatocellulare. Ci sono state 11 segnalazioni di ADR epatiche associate a VPA, incluso un caso di coma e 8 casi di epatite.

Tabella 3 Distribuzione dei profili di tossicità dei farmaci antiepilettici*, secondo il numero di report presenti nel database del GIF, gennaio 1988-giugno 2005

Classe sistemico-organica	Carbamazepina	Fenobarbital	Gabapentin	Fenitoina	Valproato	Lamotrigina	Oxcarbazepina	Vigabatrin
Totale ^a	208	98	80	56	55	51	43	35
Cutanea ^b	124 (60%)	68 (69%)	20 (25%)	30 (54%)	14 (25%)	34 (67%)	11 (26%)	0
Ematologica ^b	38 (18%)	12 (12%)	4 (5%)	10 (18%)	14 (25%)	5 (10%)	9 (21%)	0
Endocrino-metabolica ^b	12 (6%)	1 (1%)	4 (5%)	4 (7%)	7 (13%)	0	14 (33%)	0
Epatica e biliare ^b	17 (8%)	6 (6%)	3 (4%)	17 (30%)	11 (20%)	3 (6%)	1 (2%)	0
Organi di senso ^b	3 (1%)	0	3 (4%)	0	3 (5%)	3 (6%)	1 (2%)	34 (97%)
Nervosa ^b	16 (8%)	2 (2%)	21 (26%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (8%)	6 (14%)	1 (3%)
Psichiatrica ^b	6 (3%)	0	17 (21%)	0	3 (5%)	2 (4%)	5 (12%)	2 (6%)
Muscolo-scheletrica ^b	4 (2%)	13 (13%)	3 (4%)	2 (4%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0
Urinaria ^b	11 (5%)	1 (1%)	11 (14%)	1 (2%)	3 (5%)	2 (4%)	3 (7%)	0
Altre ^{b, c}	14 (7%)	2 (2%)	10 (13%)	2 (4%)	4 (7%)	0	1 (2%)	0

* Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. ^aUn report può contenere reazioni avverse che coinvolgono più organi o apparati; più eventi correlati alla stessa SOC sono stati conteggiati come uno solo. ^bDifferenze significative (χ^2 test, $p < 0,01$) tra i farmaci nei report che si riferiscono a questa SOC. ^cLe reazioni a carico dell'apparato cardiovascolare, fetale, respiratorio e le neoplasie rappresentano non più del 4% delle segnalazioni totali da antiepilettici; sono state incluse in questo gruppo anche le reazioni che coinvolgono disordini generali e l'apparato gastrointestinale.

Tabella 4 Numero totale dei report di ADR cutanee (e in particolare di SJS, TEN, EM) associati ad ogni singolo farmaco antiepilettico* nel database del GIF, gennaio 1988 – giugno 2005

	Report di ADR cutanee			
	Totale (% gravi)	Casi di SJS	Casi di TEN	Casi di EM
CBZ	124 (21%)	13	1	6
PB	68 (38%)	10	7	5
GBP	20 (5%)	0	1	0
PHT	30 (43%)	7	1	2
VPA	14 (14%)	0	0	2
LTG	34 (24%)	4	1	1
OXC	11 (27%)	0	2	0
VGB	0	0	0	0
Totale	301 (26%)	34	13	16

*Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. CBZ = carbamazepina, PB = fenobarbital, GBP = gabapentin, PHT = fenitoina, VPA = acido valproico, LTG = lamotrigina, OXC = oxcarbazepina, VGB = vigabatrin, SJS = Sindrome di Stevens-Johnson, TEN = Necrolisi epidermica tossica, EM = Eritema multiforme.

Tabella 5 Gravi ADR ematologiche correlate ad ogni singolo farmaco antiepilettico* nel database del GIF, gennaio 1988-giugno 2005

	CBZ	PB	GBP	PHT	VPA	LTG	OXC
Agranulocitosi	1			1	1		
Depressione midollare					1		1
Aplasia midollare				1			
Granulocitopenia	5	3		1	4		
Emolisi	1						
Leucopenia	14	2	2	1	1		3
Porpora	5	2		2	3	1	2
Trombocitopenia	9			1	5		3
Pancitopenia	3						
Aumento protrombina						1	

*Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. CBZ = carbamazepina, PB = fenobarbital, GBP = gabapentin, PHT = fenitoina, VPA = acido valproico, LTG = lamotrigina, OXC = oxcarbazepina, VGB = vigabatrin, SJS = Sindrome di Stevens-Johnson, TEN = Necrolisi epidermica tossica, EM = Eritema multiforme.

Dodici segnalazioni di ADR sono state correlate complessivamente a OXC, 9 delle quali riportavano iponatremia (di cui 8 riferite a pazienti di oltre 65 anni) e 2 inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Nella quasi totalità dei report (31 su 34) associati a VGB sono state segnalate ADR che hanno coinvolto la vista e sono state quasi tutte gravi: 30 casi di difetti del campo visivo e 1 di neurite ottica. Il maggior numero di segnalazioni correlate a GBP ha coinvolto il sistema nervoso: 21, di cui solo 5 gravi (2 casi di ipercinesia, 1 di discinesia, 1 di ipocinesia, 1 di convulsioni).

Diciassette segnalazioni di reazioni psichiatriche sono state associate a GBP, solo 3 di queste erano gravi: 2 di allucinazioni e 1 di tentativo di suicidio.

GBP aveva anche una percentuale decisamente alta (14%) di reazioni avverse urinarie (3 casi di edema facciale e uno di insufficienza renale acuta). Tra gli eventi non gravi sono stati riportati 3 casi di pollachiuria, 1 di disuria e 1 di oliguria.

Va inoltre notato che il PB aveva una percentuale elevata (13%) di ADR muscolo-scheletriche (9 report, 6 gravi). Le reazioni segnalate includevano 5 casi di malattia di Dupuytren.

Discussione

La proporzione di pazienti che ha sperimentato effetti avversi in seguito a terapia antiepilettica va da meno del 10% a oltre il 70%, a seconda del metodo di studio, delle caratteristiche dei pazienti, del dosaggio e della durata del follow up [20]. I farmaci antiepilettici sono simili in termini di efficacia, mentre il profilo di tollerabilità varia tra l'uno e l'altro e può diventare il fattore determinante in base al quale scegliere quale molecola utilizzare nel singolo paziente. In alcuni studi è stato suggerito che i farmaci antiepilettici più recenti siano complessivamente meglio tollerati di quelli più vecchi, ma tale affermazione va considerata con cautela [21] dal momento che gli studi clinici non hanno fornito informazioni conclusive per una valutazione comparativa del loro rapporto beneficio-rischio [7]. Data la scarsa disponibilità di dati farmacoepidemiologici provenienti da studi sistematici, non è possibile conoscere l'incidenza precisa degli eventi avversi associati ai farmaci antiepilettici [15]. Inoltre, l'esposizione clinica ai farmaci più nuovi è ancora relativamente limitata e l'esperienza dimostra che possono essere necessari molti anni prima di scoprire importanti effetti collaterali [20].

Gli studi di sorveglianza *post-marketing* possono rappresentare un'importante fonte alternativa di dati, soprattutto per quanto riguarda la rilevazione di un segnale relativo a nuova ADR. Attraverso i dati provenienti dai sistemi di segnalazione spontanea non è possibile ottenere il valore esatto dell'incidenza degli effetti avversi a causa di vari fattori confondenti e della sottosegnalazione, principale limite di questi sistemi. Tuttavia questo tipo di dati non dovrebbe essere completamente ignorato. Quando i dati di consumo sono disponibili e il tasso di segnalazione è adeguato, si ritiene accettabile confrontare i profili beneficio-rischio di farmaci che appartengono alla stessa classe terapeutica, hanno indicazioni simili, sono commercializzati nello stesso Paese in un periodo di tempo paragonabile [13, 22]. In queste condizioni si può assumere che il grado di sottosegnalazione sia dello stesso ordine di grandezza [24].

La nostra analisi delle segnalazioni spontanee raccolte nel database del GIF durante un periodo di 17 anni (gennaio 1988 – giugno 2005) e associate all'uso di 8 farmaci antiepilettici selezionati, mostra un differente profilo di sicurezza per ciascuno di questi farmaci, come riportato in letteratura [25]. Nel periodo dal 2000 al 2004, i dati di segnalazione spontanea messi in relazione con i dati di consumo durante gli stessi anni, mostrano notevoli variazioni del tasso di segnalazione tra i singoli farmaci antiepilettici. I valori più alti di "*reporting rate*" sono stati associati a VGB, OXC e GBP. Tuttavia questi dati vanno interpretati con cautela poiché possono essere influenzati da molti fattori (tempo di commercializzazione, diverso tasso di sottosegnalazione, effetto Weber - tasso di segnalazione maggiore subito dopo la commercializzazione di un nuovo prodotto).

Nel database del GIF, come per altre categorie di farmaci [26], le reazioni avverse segnalate più frequentemente per i farmaci antiepilettici erano quelle a carico della cute; PB (69%), LTG (67%), CBZ (60%) e PHT (54%) erano i farmaci più coinvolti

in questo tipo di reazioni. Le reazioni cutanee indotte da antiepilettici sono un effetto idiosincratco ampiamente riconosciuto e una delle sfide della terapia antiepilettica più difficili da vincere. La valutazione epidemiologica è complicata dalla mancanza di consenso sulla segnalazione e sulla classificazione sistematica di questo tipo di reazioni. Sulla base delle implicazioni terapeutiche, è stata proposta una suddivisione delle ADR cutanee in tre categorie:

- 1) reazioni lievi come esantema, orticaria, alopecia, pigmentazione, eruzione fissa, fotosensibilità, reazione di tipo lichenoidale e reazione bollosa;
- 2) reazioni moderate/gravi che comprendono dermatite esfoliativa, vasculite ed eritema nodoso;
- 3) reazioni complesse gravi, che includono: eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) [27].

Tutte le reazioni cutanee segnalate nel database del GIF sono citate in letteratura tra le più comuni e sono state correlate con i farmaci antiepilettici in un grande numero di case report e di studi. Pelekanos et al. [28] hanno osservato che esantemi e orticarie rappresentano il 65% di tutte le eruzioni cutanee causate da antiepilettici e le percentuali associate a CBZ, PB e PHT sono simili, con frequenze variabili tra il 2,5 e il 6%. Nel database del GIF, PB e PHT mostravano le percentuali più alte di reazioni cutanee gravi (rispettivamente 38% e 43%); in particolare SJS e TEN erano maggiormente associate a PB (17 casi, 17,3% delle segnalazioni totali), CBZ (14 casi, 6,7%), PHT (8 casi, 14,3%) e LTG (5 casi, 9%). Un caso di SJS ha causato ospedalizzazione e un altro ha avuto esito fatale, 2 casi di TEN hanno richiesto ospedalizzazione e 5 casi hanno avuto esito fatale. Sia la SJS che la TEN sono gravi malattie potenzialmente fatali della cute e delle mucose che condividono caratteristiche cliniche e istopatologiche, ma variano nell'estensione del coinvolgimento epidermico (meno del 10% della superficie corporea nella SJS e più del 30% nella TEN). La stima dell'incidenza della TEN va da 0,4 a 1,2 casi per milione di persone-anno e quella della SJS da 1 a 6 casi per milione di persone-anno. La morte sopraggiunge in più del 18% dei pazienti con SJS e in più del 50% dei pazienti con TEN. La SJS e la TEN hanno in genere eziologia farmaco-correlata; sono più di 100 i farmaci correlati allo sviluppo di queste patologie, compresi i farmaci antiepilettici, specialmente PB, CBZ, PHT e LTG [29-35].

Nel primo studio caso-controllo condotto per valutare il rischio relativo di SJS o TEN associato ai diversi farmaci antiepilettici, PB è risultato il terzo farmaco più implicato immediatamente seguito da CBZ, VPA e PHT [30]. Il follow up di questo studio ha confermato che gli antiepilettici aumentano il rischio di SJS e TEN e che questo rischio è in gran parte limitato alle prime 8 settimane di terapia [32]. Questi dati sono stati confermati anche dal recente studio di Mockenaup et al. [29]. Gli autori hanno osservato che più del 90% dei casi di SJS e TEN è comparso nei primi 63 giorni di trattamento e hanno valutato che il rischio di SJS e TEN per CBZ, LTG, PHT e PB varia tra 1 e 10 per 1000 nuovi utilizzatori. L'incidenza per 10.000 anni-persona su tutti gli utilizzatori era di un ordine di grandezza simile per CBZ, LTG, PB, PHT (rispettivamente 0,5, 1,8, 1,3 e 1,2) ed era più bassa per VPA (0,1). I medici, quando prescrivono CBZ, LTG, PB e PHT, dovrebbero avvisare i loro pazienti di riferire tempestivamente la comparsa di eventuali segni e sintomi durante questo periodo ad alto rischio [29]. Nel database del GIF non era presente nessuna segnalazione di SJS o TEN da VPA, mentre un caso di TEN ad esito fatale era correlato a GBP. Dalla letteratura VPA sembra implicato in queste patologie solo quando si utilizza come terapia aggiuntiva LTG [34], di cui va ad aumentare le concentrazioni plasmatiche agendo da inibitore enzimatico. Non si conosce nessun caso di reazioni cutanee gravi causate da GBP [36-38]. Nell'RCP italiano del gabapentin SJS e TEN non sono riportate, mentre in quello americano la SJS viene elencata tra gli eventi avversi segnalati durante l'esperienza *post-marketing*. Tuttavia, per nostra conoscenza non ci sono ulteriori informazioni disponibili.

Nel database del GIF le ADR ematologiche, dopo quelle cutanee, erano le reazioni avverse da antiepilettici segnalate più frequentemente. Sono state segnalate reazioni ematologiche gravi per ciascuno dei farmaci antiepilettici selezionati, tranne che per il VGB. Il più alto numero di segnalazioni era associato a CBZ; le ADR più frequenti in-

cludevano leucopenia seguita da trombocitopenia. Un caso di agranulocitosi ha avuto esito fatale, mentre non ci sono stati casi di anemia aplastica. In letteratura gli antiepilettici sono stati associati raramente a reazioni ematologiche gravi, tra queste le più citate sono l'anemia aplastica, l'agranulocitosi e la trombocitopenia [39]. Uno studio di coorte, condotto su 29.357 pazienti tra 10 e 74 anni d'età in terapia con CBZ, VPA, PHT o PB, ha mostrato una potenziale associazione tra discrasie ematiche e utilizzo di questi farmaci in 18 pazienti. La percentuale complessiva delle discrasie ematiche era di 3-4 per 100.000 prescrizioni e le percentuali non differivano tra i quattro farmaci. È noto che la leucopenia è comune nei pazienti in terapia con CBZ, si sviluppa in circa il 10% di questi individui, è asintomatica, transitoria e sembra essere dose-correlata. Ma in circa il 2% dei pazienti trattati con CBZ la leucopenia può essere persistente e non chiaramente correlata al dosaggio. La terapia con CBZ è stata associata anche a trombocitopenia, che a volte è transitoria durante le prime settimane di trattamento. Si stima che l'anemia aplastica nella popolazione generale abbia una frequenza di 2 per milione di anni-paziente. La frequenza dell'anemia aplastica e dell'agranulocitosi sembra essere 5-8 volte maggiore nei pazienti in terapia con CBZ rispetto alla popolazione generale e non sembra correlata al dosaggio. Nei pazienti trattati con CBZ viene raccomandato il monitoraggio ematologico [39] e il foglietto illustrativo contiene importanti *warning* riguardo al rischio di depressione midollare. Tuttavia, secondo parecchi studi è stata data troppa enfasi alla tossicità ematologica da CBZ e al rischio di reazioni avverse gravi che sarebbe in realtà basso: circa 1 su 200.000 per l'anemia aplastica, 1 su 700.000 per l'agranulocitosi e 1 su 450.000 per la morte connessa con questi eventi [41].

Nella nostra analisi il VPA aveva la proporzione maggiore di reazioni ematologiche e tra queste la più segnalata è stata la trombocitopenia; sono stati inoltre segnalati un caso di agranulocitosi e uno di depressione midollare. La trombocitopenia si manifesta in più del 31% dei pazienti trattati con VPA ed è generalmente moderata e dose-correlata; in alcuni è stata occasionalmente osservata insufficienza midollare ad esito fatale [39]. Nel database del GIF erano presenti due casi di leucopenia associati a GBP; 3 casi di leucopenia, 2 di porpora, 3 di trombocitopenia e uno di depressione midollare associati a OXC. In letteratura sono pochi i dati disponibili sulle reazioni ematologiche causate da GBP [37], mentre non ci sono dati a riguardo relativi all'OXC.

Nella nostra analisi il VGB ha mostrato complessivamente la percentuale più alta di report gravi (97,1%); in quasi tutti si segnalava un deficit del campo visivo. Questi dati sono confermati dalla letteratura: circa il 30% dei pazienti in terapia con VGB è a rischio di difetti irreversibili del campo visivo con una frequenza minore nei bambini. Dovrebbero essere eseguiti test del campo visivo all'inizio della cura e a intervalli regolari durante il trattamento. I pazienti con difetti pre-esistenti dovuti ad altre cause non dovrebbero essere trattati con VGB [42]. L'impiego del farmaco è ora limitato agli spasmi infantili (sindrome di West) o, come ultima scelta, agli attacchi parziali refrattari. La restrizione del campo visivo indotta da VGB è stata segnalata per la prima volta nel 1993 e successivamente è stata confermata da altri autori [43-45], tuttavia molte domande sull'incidenza e sul meccanismo di questa associazione rimangono ancora senza risposta.

Tutti i farmaci antiepilettici, tranne GBP e VGB, sono sottoposti a metabolismo epatico e quindi il fegato è particolarmente vulnerabile alla tossicità indotta da questi farmaci. In uno studio recente, condotto analizzando i report contenuti nel database dell'OMS, gli antiepilettici sono risultati tra i farmaci maggiormente associati a morte per danni epatici insieme con gli analgesici, i farmaci anti-HIV e gli antibiotici. In particolare il VPA è risultato il terzo farmaco più associato, dopo paracetamolo e troglitazone [47]. L'epatotossicità da valproato è ormai ben nota, ma fu identificata solo 10 anni dopo la sua commercializzazione [17].

Nella nostra analisi abbiamo trovato reazioni avverse epatiche per ciascuno dei farmaci antiepilettici considerati, escluso il VGB. Il valproato e la fenitoina mostravano le percentuali più elevate (30 e 20% rispettivamente), seguiti dalla carbamazepina (8%). L'aumento degli enzimi epatici è stato segnalato per tutti gli antiepilettici selezionati ed era presente almeno una segnalazione di epatite per tutti, tranne che per OXC ed VGB.

Lievi aumenti degli enzimi epatici, di solito transitori e dose-correlati, possono comparire in più del 50% dei pazienti in terapia antiepilettica [39]. Valproato e felbamato (non incluso nel nostro studio) sono i farmaci antiepilettici associati più frequentemente ad episodi fatali di epatotossicità. Con VPA il rischio più elevato (1:500) è nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età con disordini neurologici complessi e in politerapia [48, 49]. L'incidenza diminuisce con l'età ed è pari a 1:37.000 nei pazienti adulti in monoterapia e a 1:12.000 per quelli in politerapia; gli eventi fatali oltre i 20 anni sono estremamente rari [20]. L'epatotossicità associata a valproato negli adulti è una diagnosi rara, ma potenzialmente severa: si presenta di solito durante i primi 2-3 mesi di terapia [39]. Il monitoraggio biochimico di routine purtroppo non riduce il rischio, perciò è importante che il paziente stesso sia in grado di identificare le manifestazioni cliniche iniziali, indici di possibile grave epatotossicità. Un aumento moderato degli enzimi epatici di solito non è preoccupante, ma richiede comunque vigilanza. L'utilizzo di VPA in presenza di malattie epatiche coesistenti è sconsigliato [46]. Sono stati segnalati occasionalmente casi di epatotossicità grave indotti anche da altri farmaci antiepilettici. Con PHT, CBZ, PB e LTG, danni a livello del fegato si presentano solitamente accompagnati da chiazze cutanee e da febbre nelle settimane iniziali del trattamento come componenti di una reazione di ipersensibilità [20]. Nei dati GIF, la fenitoina ha provocato in un caso insufficienza epatica ad esito fatale. L'incidenza di tossicità epatica correlata a PHT è sconosciuta, ma una volta sviluppata è fatale nel 10-38% dei pazienti [39]. La carbamazepina presenta un tasso di mortalità pari al 25% [25]. In due review [39, 46] l'epatotossicità grave non è stata associata con VGB, OXC e GBP. Nei nostri dati abbiamo trovato una segnalazione di epatite correlata con GBP. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), sia italiano che statunitense, come effetti avversi epatici sono riportate solamente le alterazioni dei test di funzionalità epatica e in letteratura abbiamo trovato soltanto due report di tossicità epatica acuta indotta da GBP [13]. Il meccanismo di epatotossicità indotta da GBP è sconosciuto, anche se è stato suggerito un meccanismo di tipo immunologico [51]. Il controllo ripetuto dei test di funzionalità epatica non è richiesto nei pazienti che assumono la maggior parte dei farmaci antiepilettici; si dovrebbe porre maggiore attenzione sul riconoscimento dei gruppi ad alto rischio e si dovrebbero fornire maggiori informazioni sui sintomi di un danno epatico incipiente [52].

Nella nostra analisi abbiamo osservato che la carbamazepina e l'oxcarbazepina, suo 10-cheto analogo, avevano un profilo di tossicità simile. La CBZ mostrava però una percentuale più alta di reazioni cutanee, mentre l'OXC di reazioni a livello del sistema endocrino. In letteratura l'incidenza dei rash cutanei appare più bassa con OXC che con CBZ; poiché i due farmaci hanno un'efficacia simile, OXC può essere un'alternativa utile alla CBZ nei casi di comparsa di rash cutanei [53-56]. Nel database GIF l'oxcarbazepina aveva la percentuale più elevata di reazioni avverse endocrinometaboliche; erano presenti 9 segnalazioni di iponatremia (concentrazione serica di sodio <135 mEq/L), quasi tutte in pazienti >65 anni (6 segnalazioni associate a CBZ) e due segnalazioni di inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) (2 associate a CBZ). L'iponatremia sembra un problema comune della terapia con OXC, anche se può portare raramente a complicazioni gravi [15, 57, 58]. La SIADH è una causa ben nota di iponatremia; molti farmaci sono stati associati a questa sindrome, tra cui CBZ ed OXC [59-62]. La maggior parte dei pazienti con iponatremia indotta da CBZ o da OXC è asintomatica; in casi rari è stata segnalata intossicazione da acqua, che ha reso necessaria la sospensione della terapia. Il meccanismo attraverso cui CBZ o OXC possono indurre iponatremia non è stato ancora capito completamente; si è comunque ipotizzato che l'iponatremia indotta da OXC non sia attribuibile a SIADH [61, 63, 64]. L'incidenza riportata in letteratura di iponatremia associata a CBZ varia da 0 a 31% [61]. In un database di 2.026 pazienti trattati con OXC l'incidenza complessiva di iponatremia clinicamente rilevante era del 3,0%. Il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, nessun caso è stato osservato in bambini al di sotto dei 6 anni d'età. L'incidenza di iponatremia era di 0,4% nei bambini tra 6 e 17 anni, di 3,8% negli adulti tra 18 e 64 anni, e di 7,3% per quelli di 65 anni o più vecchi [63]. L'iponatremia sembra essere più frequente durante il trattamento con OXC, sebbene mancano dati dai trial clinici che paragonano direttamente la frequenza durante il trattamento con

CBZ [60]. Nella pratica clinica l'uso di OXC è stato associato più spesso (30/104 dei pazienti, 29%) a iponatremia rispetto all'uso di CBZ (64/479 pazienti, 14,4%) [65]. Nei pazienti in terapia con CBZ o con OXC si raccomanda un controllo periodico dei livelli serici e urinari di sodio, dell'osmolalità dell'urina e del peso corporeo per identificare in tempo i sintomi di una SIADH incipiente e prendere di conseguenza le giuste contromisure, come restrizione dei fluidi assunti o riduzione della dose di farmaco. Inoltre è stata suggerita in alcuni case report pubblicati anche una relazione tra l'utilizzo di VPA e la comparsa di iponatremia [67-69]. Si ritiene che l'acido valproico possa causare SIADH, sebbene il meccanismo di induzione non sia chiaro. Si raccomanda di monitorare i livelli serici di sodio nei pazienti in terapia cronica o con dosi elevate di VPA se si manifestano sintomi di intossicazione da acqua [59].

Nella nostra analisi il GBP è stato associato alla percentuale più alta di reazioni avverse a carico del sistema nervoso, in particolare atassia e vertigine. Gli eventi avversi neurologici da GBP sono frequenti e ben noti in letteratura [15, 37, 38, 70-72]. In uno studio osservazionale di coorte, condotto in Inghilterra utilizzando la tecnica del "Prescription Event Monitoring" (PEM), un sistema di *post-marketing surveillance* attivo, l'atassia è stata classificata come il sesto evento con il più alto tasso di incidenza nel primo mese di trattamento con GBP e nel 50% di questi casi era motivo di interruzione [37].

Per quanto riguarda gli eventi avversi psichiatrici, nella nostra analisi come nello studio PEM, erano il terzo gruppo di eventi più frequenti correlati a GBP. Nel database del GIF la sonnolenza era l'evento psichiatrico più frequente, seguito da confusione, agitazione e allucinazioni. Le allucinazioni sono state rilevate per la prima volta durante lo studio PEM sul GBP e in precedenza non erano elencate nell'RCP; sebbene riportate soltanto in un piccolo numero di pazienti, erano l'evento più spesso associato a interruzione del trattamento con GBP (70%) [37]. Anche se l'incidenza esatta degli effetti avversi psichiatrici del GBP non è nota, dai dati dei trial clinici non sembrano configurarsi come eventi comuni [15]. Per tali eventi è tuttavia difficile valutare se vadano attribuiti alla terapia con GBP, alle condizioni medico-sociali dei pazienti o ad altri farmaci concomitanti.

Il GBP è risultato anche il farmaco antiepilettico con la maggiore proporzione di ADR urinarie, tra cui è presente anche 1 caso di insufficienza renale acuta. Le reazioni avverse renali non sono elencate nell'RCP italiano del GBP, mentre sono incluse nell'RCP statunitense tra gli eventi osservati durante i trial clinici. Tra gli effetti avversi urinari non frequenti sono elencati: ematuria, disuria, poliuria, minzione frequente, cistite, ritenzione urinaria, incontinenza urinaria; fra quelli rari sono elencati: dolore renale, nocturia, calcoli renali, anuria, glicosuria, nefrosi, piuria ed anche insufficienza renale acuta.

Pochi report hanno descritto disfunzioni renali associate a GBP. Un singolo case report [73] ha descritto la comparsa di danno renale reversibile in un paziente trattato con GBP per 12 settimane; la disfunzione renale non era mai stata indicata prima come probabile effetto collaterale a insorgenza tardiva del GBP. Successivamente un altro case report [74] ha descritto un paziente che ha sviluppato disfunzione renale acuta reversibile dopo avere iniziato la terapia con GBP. Gli autori hanno ipotizzato che GBP può produrre un effetto cumulativo di vasocostrizione renale che può essere interrotto con la sospensione del farmaco. Poiché i fattori che predispongono a questo effetto sono poco chiari, è consigliabile monitorare con attenzione il dosaggio di GBP al fine di somministrare la dose efficace minima. L'uso concomitante con altri farmaci che interessano il flusso ematico renale dovrebbe essere intrapreso con cautela e i livelli serici di creatinina dovrebbero essere strettamente monitorati.

Infine, nel database del GIF il PB è risultato il farmaco antiepilettico più coinvolto nelle ADR riguardano il sistema muscolo-scheletrico abbiamo ricevuto 5 segnalazioni di malattia di Dupuytren relative a PB. Questa patologia è uno stato fibrotico progressivo che interessa la fascia palmare e digitale. Nell'RCP del PB i disordini del tessuto connettivo non vengono segnalati come possibili effetti collaterali avversi. Lo sviluppo delle contratture di Dupuytren è stato associato all'utilizzo dei farmaci antiepilettici in alcuni case report e studi retrospettivi [75-77]. Una correlazione tra la malattia di Dupuytren e l'epilessia è stata notata per la prima volta nel 1941 [78]. Succes-

sivamente molti studi hanno confermato quest'associazione, osservata specialmente con il fenobarbital, con un'incidenza molto variabile, dall'8 al 57% [78-80]. Nelle persone affette da epilessia si è osservata una maggiore incidenza di gonfiori delle articolazioni (42%) e noduli plantari dei piedi (malattia di Ledderhose) (30%), che suggerisce una propensione a condizioni fibrotiche croniche. Tali condizioni possono essere il risultato di una stimolazione degli anticonvulsivanti sui fattori di crescita tissutali [75]. Sebbene alcuni dati disponibili in letteratura mostrino una correlazione statisticamente significativa tra utilizzo di barbiturici e sviluppo di disordini del tessuto connettivo [76], questa correlazione non è mai stata spiegata adeguatamente e le evidenze fornite appaiono limitate e contraddittorie [79-82]. Inoltre, in un recente studio caso-controllo condotto nel Regno Unito, che ha utilizzato il "General Practice Research Database" (GPRD) [83], nessun farmaco antiepilettico è stato associato significativamente alla malattia di Dupuytren. Sono necessari ulteriori studi per capire l'eziologia e la patogenesi della malattia di Dupuytren ed il possibile ruolo dei farmaci antiepilettici.

Conclusioni

Dai dati di consumo presi in considerazione, la terapia antiepilettica sembra ancora principalmente affidata ai farmaci "di vecchia generazione". L'analisi dei dati di segnalazione spontanea raccolti nel database del GIF mostra un diverso profilo di tossicità per ciascun farmaco antiepilettico. I risultati ottenuti spesso non si discostano dai lavori pubblicati in letteratura. Alcune delle associazioni farmaco-reazione avversa discusse in questo lavoro (GBP e TEN, GBP e reazioni ematologiche, GBP e grave epatotossicità, GBP e reazioni dell'apparato urinario) non sono elencate nella scheda tecnica del prodotto o non sono state riportate altrove. I medici dovrebbero considerare con attenzione il diverso profilo di tossicità dei farmaci antiepilettici in modo da poter scegliere la terapia più adeguata in relazione alle caratteristiche individuali del singolo paziente.

Abbreviazioni

VPA= acido valproico, CBZ= carbamazepina, PHT= fenitoina, PB= fenobarbital, GBP= gabapentin, LTG= lamotrigina, OXC= oxcarbazepina, VGB= vigabatrin, ADR= reazione avversa da farmaci, GIF= gruppo interregionale di farmacovigilanza, DDD= dose giornaliera definita ("defined daily dose"), SOC= classe sistemico-organica ("system organ class"), RCT= studi clinici randomizzati controllati, SJS= sindrome di Stevens-Johnson, TEN= necrolisi epidermica tossica

Bibliografia

- [1] Blume WT, Luder HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-1218.
- [2] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468.
- [3] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445.
- [4] Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) Working Group. Manuale italiano di epilettologia. Ed. Piccin 1992; 334-339.
- [5] LaRoche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic Drugs Scientific Review. *JAMA*, 2004; 291: 605-614.
- [6] D.M. del 5.1.1965, n 249 ai sensi D.P.R. dell'11.2.1961.
- [7] Acharya NV, Pickering RM, Wilton L, Shakir SAW The safety and effectiveness of newer antiepileptics: a comparative postmarketing cohort study. *J. Clin. Pharmacol* 2005; 45: 385-393.
- [8] French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
- [9] Wilby J, Kainth A, Hawkinsmet N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-157.
- [10] Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs; *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 4): 31-37.
- [11] ISS, AIFA, CeVEAS, Azienda USL and Policlinico di Modena Working Group. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2004. OsMed, Min. Della Salute. Tav. B8.
- [12] Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004; 3: 618-621.
- [13] Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (Suppl 181): 30-35.
- [14] Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Br Med J* 1996; 313: 1169-1174.
- [15] Wong Ian CK, Lhatoo Samden D. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug safety* 2000; 23: 35-56.
- [16] Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *J Clin Pharmacol* 2002; 53: 123-131.
- [17] French JA. Postmarketing surveillance of new antiepileptic drugs: the tribulations of trials. *Epilepsia* 2002; 43: 951-955.

- [18] Olsson S. Role of OMS programme on international drug monitoring in co-ordinating world-wide drug safety efforts. *Drug Safety* 1998; 19: 1-10.
- [19] Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, OMS Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2000.
- [20] Perucca E, Beghi E, Dulac O, et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-39.
- [21] Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 531-543.
- [22] Leone R, Venegoni M, Motola D, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. An analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug safety* 2003; 26: 109-120.
- [23] Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide. Results of spontaneous reporting from a northern Italian area *Drug safety* 2001; 24: 1081-1090.
- [24] Pierfitte C, Bégaud B, Lagnaoui R, et al. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 329-331.
- [25] Battino ZD, Dukes GMN, Perucca E, 2139. Antiepileptic drugs. in: Aronson JK, Dukes GMN, (Eds.), *Meyler's side effects of drugs*. Elsevier, Amsterdam 2000.
- [26] Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *J Clin Pharmacol* 1999; 48: 839-846.
- [27] Ruble J, Matsuo F. Anticonvulsant-induced cutaneous reactions Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 1999; 12: 215-236.
- [28] Pelekanos J, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Immune-mediated rash due to antiepileptic drugs: clinical features and management. *Epilepsia* 1991; 32: 554-559.
- [29] Mockenaup M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64: 1134-1138.
- [30] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Steven-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *The NEJM* 1995; 333: 1600-1607.
- [31] Lin MS, Dai YS, Pwu RF, et al. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Int Med J* 2005; 35: 188-190.
- [32] Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Steven-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *The Lancet* 1999; 353: 2190-2194.
- [33] Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous reactions. *Clin in Dermatol* 2005; 23: 171-181.
- [34] Dunn N, Wilton L, Shakir S. Stevens-Johnson Syndrome and antiepileptics. *The Lancet* 1999; 354: 1033.
- [35] Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Steven-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-47.
- [36] Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 1282-1288.
- [37] Wilton L, Shakir SA postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3100 patients in England. *Epilepsia* 2002; 43: 983-992.
- [38] Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60: 23-33.
- [39] Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy research* 2001; 47: 155-174.
- [40] Blackburn SC, Oliart AD, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1277-1283.
- [41] Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl. 3): S64-S70.
- [42] Kalvianinen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 217-230.
- [43] Faedda MT, Giallonardo AT, Marchetti A, et al. Terapia con vigabatrin nelle epilessie parziali resistenti. *G Neuropsicofarmacol* 1993; 15: 105-108.
- [44] Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181.
- [45] Wilton LV, Stephens MD, Mann RD. Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 1165-1166.
- [46] Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15: 156-164.
- [47] Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the OMS database. *Digestive and liver disease* 2006; 38: 33-38.
- [48] König SA, Siemes H, Blazer F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994; 35: 1005-1015.
- [49] Bryant AE, Dreyfuss FE. Valproic acid hepatic fatalities III: US experience since 1986. *Neurology* 1996; 2: 465-469.
- [50] Baldev KS, White-Scott S. Side effects of add-on gabapentin in individuals with epilepsy, mental retardation, and developmental disabilities. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 8): 180.
- [51] Lasso de la Vega MC, Zapater P, Such J, et al. Gabapentin-associated hepatotoxicity. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 3460-3461.
- [52] Schmidt D, Siemes H. Role of liver function tests in monitoring anticonvulsant use. *CNS Drugs* 1998; 10: 321-328.
- [53] Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76.
- [54] Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl. 3): S23-S25.
- [55] Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients on oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224-227.
- [56] Beran RG. Cross-reactive skin eruption with both carbamazepine and oxcarbazepine. *Epilepsia* 1993; 34: 163-165.
- [57] Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatremia during oxcarbazepine therapy. *Epilepsia* 1989; 3: 70-76.
- [58] Nielsen OA, Johannensen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine induced hyponatremia, a cross sectional study. *Epilepsy Res* 1988; 2: 269-271.
- [59] Miyaoka T, Seno H, Itoga M, et al. Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 59-61.
- [60] Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy and behaviour* 2004; 5: 627-635.
- [61] Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, et al. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-188.

- [62] Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1694-1702.
- [63] Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Seminars in Neurology* 2002; 22: 27-39.
- [64] Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51: 613-620.
- [65] Dong X, White J, Leppik IE, et al. Oxcarbazepine versus carbamazepine-induced hyponatremia: a follow-up study. *Neurology* 2003; 60 (Suppl. 1): A431-432.
- [66] Kloster R, Børresen H, Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure* 1998; 7: 419-420.
- [67] Ikeda K, Moriyasu H, Yasaka M, et al. Valproate related syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34: 911-913.
- [68] Amano K, Takamatsu J, Ogata A, et al. A case of severe mental retardation association with inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) induced by sodium valproate. *Kiushu Neuropsychiatry* 1998; 44: 263-267.
- [69] Branten AJW, Wetzels JFM, Weber AM, et al. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol*, 1998; 43: 265-267.
- [70] Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409-427.
- [71] Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994; 343: 89-91.
- [72] Lhatoo SD, Wong ICK, Polizzi G, et al. Long term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1592-1596.
- [73] Grunze H, Dittert S, Bungert M, Erfurth A. Renal impairment as a possible side effect of gabapentin *Neuropsychology* 1998; 38: 198-199.
- [74] Gallay B, de Mattos A, Norman D. Reversible acute renal allograft dysfunction due to gabapentin. *Transplantation* 2000; 70: 208-209.
- [75] Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease *Postgrad Med J* 2005; 81: 425-428.
- [76] Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 911-914.
- [77] Coral P, Zanatta A, Teive HA, et al. Dupuytren's and Ledderhose's diseases associated with chronic use of anticonvulsants. Case report. *Arq neuropsiquiatr* 1999; 57 (3B): 860-862.
- [78] Lund M. Dupuytren's contracture and epilepsy. *Acta Psychiatry Neurol* 1941; 16: 465-492.
- [79] Arafa M, Noble S, Royle G, et al. Dupuytren's and epilepsy revisited. *Journal of Hand Surgery (Br Vol)* 1992; 17B: 221-224.
- [80] Critchley EM, Vakil SD, Hayward HW, Owen VM. Dupuytren's disease in epilepsy: result of prolonged administration of anticonvulsants. *J Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 498-503.
- [81] Laplane D, Carydakis C. Side effects of antiepileptic therapy. Study of 197 cases. *Rev Neurol* 1985; 141: 447-455.
- [82] Thurston AJ. Dupuytren's disease. *Journ of Bone and Joint Surgery* 2003; 85B: 469-477.
- [83] Geoghegan JM, Forbes J, Clark DI, et al. Dupuytren's disease risk factors. *Journal of Hand Surgery (Br and Eur Vol)* 2004; 29B: 423-426.