

# FOCUS

## *farmacovigilanza*

► M A R Z O 2 0 1 1 ◀



### La necessaria trasparenza delle Agenzie regolatorie

Roberto Satolli, Zadig

La storia dei farmaci per dimagrire è un capitolo cruciale nell'evoluzione della farmacovigilanza. La vicenda in Francia del benfluorex è solo l'ultimo capitolo. La storia è nota, almeno nelle grandi linee. Alla fine del 2009 l'Agenzia francese che vigila sul farmaco (Afsaps), in seguito all'insistenza di un piccolo manipolo di professionisti e alla pressione di alcuni organi di stampa specializzata (*La revue Prescrire*) e generalista (*Le Figaro*) decide il ritiro dal commercio dei prodotti a base di benfluorex (Mediator® dei laboratori Servier ed equivalenti), sulla base di una valutazione di danni alla salute rilevanti provocati da un medicamento giudicato "senza efficacia terapeutica reale": gli epidemiologi stimano un numero di morti per vizi valvolari cardiaci o per ipertensione polmonare provocati dal farmaco compresi tra 500 e 2.000. La decisione è seguita a ruota dall'autorità europea e da una cascata di polemiche e di inchieste che hanno portato nei primi mesi di quest'anno all'azzeramento dei vertici dell'Agenzia francese e all'avvio di un profondo ripensamento politico e tecnico di tutta la vigilanza sui farmaci in quel paese.

Ed è proprio questa riflessione che deve interessare anche la rete italiana, al di là del legittimo sollievo per il fatto che nel caso specifico nel nostro paese il farmaco era già stato tolto dal commercio dal 2003.

E' possibile che abbia influito sulla vicenda la circostanza che il produttore del Mediator® sia francese: non si deve trascurare che la politica ha un interesse alla difesa dell'industria locale, anche se questa legittima preoccupazione non deve mai prevalere sulla difesa della salute della popolazione. Il ritardo anche rispetto ai cugini mediterranei, comunque, può aver contribuito non poco alla indignazione dell'opinione pubblica d'oltralpe, di cui è noto l'orgoglio naziona-

>> segue a pagina 8

### Sommario

- 2 **Magnesio e calcio influenzati dai farmaci**
- 3 **Inibitori della tirosin chinasi sotto la lente della sicurezza**
- 5 **Quali FANS sono sicuri per il cuore?**
- 6 **I rischi del perdere peso con le erbe**
- 7 **Un caso di sincope facilmente evitabile**

### Signori, si cambia

Cari lettori, come diceva Goethe "dobbiamo sempre provare a cambiare e a rinnovarci", e *Focus farmacovigilanza* negli ultimi tre anni in termini di innovazione ha fatto passi da gigante: dalla nuova testata, proprietà dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e dell'Università di Verona, registrata presso il Tribunale di Verona, alla collaborazione con l'editore scientifico Zadig.

Oggi *Focus* desidera riproporsi a voi come bollettino non più solo regionale, ma interregionale, con l'idea di allargarsi all'Italia intera e di andare anche oltre confine. A partire da quest'anno, infatti, sono entrati nella rete organizzativa anche i Centri regionali di farmacovigilanza (CRF) di Campania, Lombardia e Toscana. L'idea è di creare un Sistema informativo e formativo sulla farmacovigilanza che sfrutti l'esperienza veneta e i nuovi mezzi tecnologici a disposizione. Accanto, quindi, alla realizzazione della rivista cartacea verrà realizzato entro giugno anche un sito Internet dinamico con multifunzionalità e servizi.

Ecco in sintesi le novità. Come potete vedere le facciate sono otto e non più sei, perderemo così quella "struttura a fisarmonica" a cui ero particolarmente affezionato. Saranno inoltre prodotti sei numeri all'anno, invece di quattro. Accanto alla mia figura di direttore responsabile vi saranno anche un coordinatore scientifico, Mauro Venegoni, del CRF della Lombardia, e un coordinatore editoriale, Pietro Dri di Zadig. Un comitato di redazione composto da rappresentanti dei quattro Centri regionali e un comitato di collaborazione scientifica, costituito da persone di diversa provenienza nel contesto sanitario e con particolare esperienza nei diversi settori attinenti la sicurezza dei farmaci, completeranno la struttura. Stile leggero e brevità degli articoli saranno mantenuti. Ricorreranno puntuali le sezioni già esistenti della letteratura, dei segnali e del caso clinico e le rubriche su gravidanza e fitovigilanza. A esse si aggiungeranno "Farmaci e bambini" e "Farmaci e anziani". Ciò che caratterizzerà sempre più *Focus* sarà il taglio giornalistico-scientifico e indipendente dei suoi articoli.

Per quanto riguarda la parte *on line* verrà sviluppato un sito Internet ([www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)) dedicato alla produzione in continuo di notizie di farmacovigilanza. Sarà anche possibile iscriversi a una newsletter quindicinale che arriverà nella propria casella di posta elettronica con tutte le ultime notizie. Sarà disponibile un sistema di ricerca per parola chiave che aggregnerà le informazioni di *Focus* e dei segnali dalla banca dati nazionale. In futuro sono anche previste una versione in inglese di *Focus* e un'area di formazione con corsi di formazione a distanza sulla farmacovigilanza accreditati a livello nazionale.

Auguri di successo a tutti noi!

Buona lettura,

Giampaolo Velo



# Squilibri del magnesio e del calcio indotti da farmaci

Molti farmaci possono interferire sul delicato equilibrio idroelettrolitico producendo, in particolari situazioni, una condizione patologica. Dopo sodio e potassio (vedi *Focus* 2010;n.62:2) vengono ora esaminati magnesio e calcio

## Squilibri del magnesio

Il magnesio è un catione bivalente coinvolto in almeno trecento reazioni cellulari.<sup>1</sup> Meno dell'1% del magnesio totale è localizzato nel plasma e questo dato è di particolare importanza se si considera che solo il magnesio plasmatico è misurabile nella pratica clinica e potrebbe quindi non fornire adeguate informazioni sul suo bilancio reale. Il magnesio legato nell'osso rappresenta un *pool* rapidamente scambiabile che funge da riserva per mantenere costante la concentrazione extracellulare di magnesio. Se esistono numerosi farmaci potenzialmente capaci di indurre ipomagnesiemia, sono invece rarissime le segnalazioni di una ipermagnesiemia farmaco-indotta, per lo più legata a prodotti di automedicazione contenenti magnesio come gli antiacidi.<sup>2</sup>

**Ipomagnesiemia** L'ipomagnesiemia è frequente ma spesso sottostimata.<sup>3</sup> Ci sono pochi dati sull'incidenza, stimata attorno al 2,7%.<sup>4</sup> Circa 50 farmaci possono indurre una ipomagnesiemia, cioè una concentrazione plasmatica di magnesio totale <0,7 mmol/l.<sup>2</sup>

La tabella 1 riporta il numero di pazienti con ipomagnesiemia tratti da segnalazioni di casi clinici pubblicati fino al 2005.<sup>3</sup> Farmaci non inclusi nella tabella, ma che recentemente sono stati descritti indurre ipomagnesiemia, sono omeprazolo, esomeprazolo, cetuximab, gallio nitrato, fluorochinoloni, ritodrina, viomicina, salbutamolo e mitoxantrone.

**Sintomi e segni** L'ipomagnesiemia può dare astenia, tremori, crampi muscolari, aritmie, ipertensione, apatia, psicosi e depressione.<sup>5</sup> L'ipomagnesiemia è strettamente associata con altri

squilibri bioumorali e, più frequentemente, ipocalcemia e ipopotassiemia. L'ipocalcemia è spesso associata con l'uso di cisplatino, aminoglicosidi e fosfati. L'ipotassiemia è più frequentemente associata all'utilizzo di cisplatino, aminoglicosidi, amfotericina B, capreomicina, pamidronato, fosfati e foscarnet. L'associazione fra ipomagnesiemia indotta da diuretici e ipopotassiemia non è ancora chiarita sul piano fisiopatologico poiché quest'ultima può presentarsi indipendentemente.

## Squilibri del calcio

Il calcio è uno degli elettroliti più abbondanti nell'organismo ed è un componente essenziale per il funzionamento di molti organi. Appare unico fra gli elettroliti in virtù dell'enorme differenza di concentrazione transmembrana, con un elevatissimo gradiente fra l'esterno e l'interno della cellula (1:10.000). Ciò spiega il suo ruolo cruciale nell'accoppiamento ec-

citazione-contrazione nella muscolatura scheletrica, miocardica e liscia.

**Ipocalcemia** L'ipocalcemia è comune nei pazienti gravi in terapia intensiva.<sup>6</sup> In generale è il risultato di quattro meccanismi: ipoparatiroidismo, ipovitaminosi D, chelanti del calcio e disfunzione del riassorbimento osseo. I farmaci più spesso associati all'ipocalcemia sono riassunti in tabella 2.<sup>7</sup>

**Sintomi e segni** L'ipocalcemia è frequentemente asintomatica. Tuttavia i crampi muscolari sono disturbi frequenti in questi pazienti. Un'ipocalcemia insidiosa a lenta insorgenza può produrre un'encefalopatia e deve essere sospettata in ogni paziente con demenza, depressione o psicosi non altrimenti spiegabili. L'ipocalcemia grave può causare tetania, laringospasmo o convulsioni generalizzate. Aritmie e blocchi atrio-ventricolari possono occasionalmente svilupparsi nei pazienti con ipocalcemia grave.

**Ipercalcemia** Farmaci di uso comune

Tabella 1 - Pazienti con ipomagnesiemia indotta da farmaci (*case report* pubblicati, modificata da ref. 3)

Farmaco	Numero pazienti	Sintomatici	Gravi
Cisplatino	737	52	25
Amfotericina B	387	4	3
Tacrolimus	342	12	
Carboplatino	239	3	
Ciclosporina	200	25	2
Aldesleuchina	91		
Foscarnet	36	2	1
Pamidronato	29	1	
Bendroflumetiazide	25		
Gentamicina	22	22	7
Furosemide	19		
Arsenico triossido	18	5	
Pentamidina	17	8	8
Lassativi	12	2	1
Amikacina	11	2	1
Zolendronato	11		
Fosfati	10	6	3
Metictotiazide	8		
Idroclorotiazide	7		
Teofillina	6	3	1
Tobramicina	4	1	1
Amsacrina	3		
Capreomicina	2	1	



possono produrre un'ipercalcemia (vedi tabella 2).

**Sintomi e segni** Molti pazienti con ipercalcemia lieve sono asintomatici. Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia comprendono stitichezza, anoressia, nausea e vomito, dolore addominale e ileo. L'aumento della calcemia >12 mg/dl (>3,00 mmol/l) si associa a labilità emotiva, confusione, delirio, psicosi, stupor e coma. L'interessamento neuromuscolare può determinare una grave astenia della muscolatura scheletrica. L'ipercalcemia grave è associata con un accorciamento dell'intervallo QT<sub>c</sub> all'ECG e possono verificarsi aritmie cardiache, in particolare nei pazienti in terapia digitale.

**Pietro Delva**

Università di Verona, Medicina interna C

#### Bibliografia

1. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents 2005; pag 51-64. Gielen M., Tiekink E eds.
2. Ann Pharmacol 1998;32:312.
3. Drug Saf 2005;28:763-88. **CDI** □□□
4. Clin Biochem 1983;16:191-4.
5. Mol Aspects Med 2003;24:53-62.
6. Crit Care Med 1992;20:251-62.
7. Crit Care Med 2010;38:s253-64. **CDI** □□□

Tabella 2. Farmaci associati a squilibri del calcio (modificata da ref. 7)

Squilibrio del calcio	Meccanismo	Farmaco
Ipocalcemia	Diminuito riassorbimento osseo	Avvelenamento da fluoruri Farmaci chemioterapici (cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracile con leucovorina, dactinomicina, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina con citarabina)
	Chelanti del calcio o ipovitaminosi D	Foscarnet, citrato, ingestione di fosfato, etilendiamminotetracetato (precipitazione di mezzo di contrasto e propofol) albumina, emulsioni lipiche quali TPN, eparina, fenitoina, fenobarbital, chetoconazolo, rifampicina, isoniazide, primidone
	Diminuita secrezione di PTH o diminuita azione periferica	Acido acetilsalicilico, estrogeni, solfato di magnesio, colchicina, propiltiouracile, calcitonina, diuretici dell'ansa
	Ipomagnesiemia	Aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, tobramicina, neomicina)
	Aumentata calciuria	Diuretici dell'ansa
Ipercalcemia	Aumentato riassorbimento osseo	Vitamina D
	Aumentato assorbimento di calcio	Vitamina D, vitamina A
	Miscellanea	Estrogeni, tamoxifene, diuretici tiazidici, litio

## Profilo di tollerabilità e sicurezza degli inibitori delle tirosin chinasi

I farmaci che inibiscono le tirosin chinasi (tabella 1) hanno notevole efficacia in alcuni tipi di tumore, ma si associano a eventi avversi che possono ridurre la *compliance* della terapia e che devono essere riconosciuti e gestiti adeguatamente

### Tossicità gastrointestinale

Reazioni avverse gastrointestinali quali diarrea (45%) nausea (37%) e vomito (28%) sono molto comuni nel trattamento con inibitori della tirosin chinasi. Il recettore EGF è coinvolto infatti nel mantenimento dell'integrità delle mucose ed è un potente mitogeno dell'epitelio gastrico. L'inibizione dell'attività dell'EGF giu-

stificherebbe gli eventi gastrointestinali osservati. Tra gli inibitori della tirosin chinasi più spesso implicati nello sviluppo di eventi avversi gastrointestinali c'è l'imatinib. Per cercare di prevenire questo tipo di reazioni sarebbe opportuno assumere il farmaco con i pasti frazionando la dose.<sup>1</sup>

### Tossicità cutanea

L'evento avverso cutaneo comune al trattamento con inibitori della tirosin chinasi (imatinib, sunitinib, sorafenib, erlotinib e gefitinib) è il rash acneiforme che si manifesta pochi giorni dopo l'inizio del trattamento ed è più intenso durante la 2°-3° settimana di terapia.

E' stato ipotizzato che l'inibizione dei recettori EGF a livello dei cheratinociti determini arresto della crescita e apoptosi, riduca la migrazione cellula-

re e aumenti la differenziazione cellulare e l'infiammazione.<sup>2</sup> Le reazioni cutanee più comuni osservate durante il trattamento con sunitinib e sorafenib sono rash (46%), sindrome mano-piede (42%), follicolite (38%), prurito (36%), stomatiti (16%), alopecia (15%) e alterazioni ungueali (14%). L'incidenza maggiore di eruzione acneiforme è stata osservata durante il trattamento con erlotinib.

Il trattamento di follicolite di grado lieve-moderato prevede idratazione della cute e applicazione locale di antisettici o antinfiammatori. Potrebbero essere utilizzati localmente corticosteroidi, eccetto in caso di eczema.

Nelle forme gravi di rash, è raccomandata la sospensione del farmaco e, in seguito alla regressione della lesione, è consigliata la risomministrazione a dosi ridotte.<sup>1</sup>



## Tossicità cardiovascolare

Eventi cardiovascolari quali disfunzione del ventricolo sinistro, insufficienza cardiaca e ipertensione sono stati osservati durante il trattamento con sunitinib, sorafenib e dasatinib. L'ipertensione è un evento frequentemente associato agli inibitori del recettore VEGF.

Il meccanismo d'azione alla base della tossicità cardiaca associata a questi inibitori della tirosin chinasi è poco conosciuto. Il sunitinib potrebbe:

- 1) indurre l'attivazione della via apoptotica intrinseca e la deplezione di ATP, causando disfunzione ventricolare sinistra;
- 2) mediare l'inattivazione di proteine chinasi AMP-dipendenti fondamentali nella risposta delle cellule alle situazioni di ipossia, influenzando sulla sopravvivenza dei cardiomiociti.

Analogamente, l'inibizione di RAF1 da parte di sorafenib a livello cardiaco causa dilatazione e ipocontrattilità con aumento dell'apoptosi dei cardiomiociti e sviluppo di fibrosi.<sup>3</sup>

Nei pazienti con storia di patologia coronarica grave, infarto miocardico, aritmia clinicamente significativa o insufficienza cardiaca di qualsiasi grado sarebbe opportuno misurare la frazione di eiezione ventricolare sinistra prima di iniziare il trattamento con questi farma-

Tabella 2 - Potenziali interazioni con gli inibitori delle tirosin chinasi

Classe	Farmaco	Potenziale effetto sugli inibitori
Inibitori di CYP450 3A4	Aprepitant, ketoconazolo, itraconazolo, ciclosporina, pimozide, claritromicina, atazanavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazolo, simvastatina, pompelmo	Aumento delle concentrazioni
Induttori di CYP450 3A4	Desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, iperico	Riduzione delle concentrazioni
Altri farmaci che possono causare interazioni con inibitori delle tirosin chinasi	Paracetamolo (aumento enzimi epatici), diidropiridina, calcio antagonisti (aumento concentrazioni plasmatiche), alprazolam (aumento dei livelli di farmaco), warfarin (aumento della biodisponibilità)	

ci. La pressione deve essere tenuta sotto controllo e in caso di necessità si devono somministrare ACE inibitori.

## Tossicità ematologica

Anemia, neutropenia e trombocitopenia sono eventi avversi associati al trattamento con imatinib, sunitinib, dasatinib e nilotinib. E' teoricamente plausibile che imatinib e gli altri inibitori

delle tirosin chinasi possano influire a livello delle cellule staminali ematologiche che esprimono il ligando KIT. Il trattamento con questi farmaci è associato inoltre a neutropenia grave. In questi casi la terapia dovrebbe essere sospesa fino a quando la conta dei neutrofili non supera  $1.0 \times 10^6/l$ . In questi pazienti, oltre a ridurre la dose del farmaco, potrebbe essere considerata l'ipotesi di utilizzare il fattore di stimolazione delle colonie dei granulociti (G-CSF).<sup>4</sup>

Tabella 1. Principali inibitori delle tirosin chinasi

Farmaco	Bersaglio molecolare	Indicazione
Imatinib	PDGF, PDGF-R, SCF, c-Kit; Bcr-Abl(bcr-abl)	LMC con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+); GIST
Gefitinib	EGFR	NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK
Erlotinib	EGFR e HER-2	NSCLC localmente avanzato o metastatico; carcinoma pancreatico metastatico in associazione a gemcitabina
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-Kit e Flt-3	GIST; MRCC negli adulti; tumori neuroendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti
Sorafenib	VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , Raf, c-Kit e Flt-3	Epatocarcinoma; carcinoma a cellule renali
Dasatinib	Bcr-Abl, SRC, c-Kit, Efrina (EPH) e PDGFR- $\beta$	LMC e LLA
Nilotinib	Bcr-Abl, PDGFR, c-Kit	LMC con cromosoma Philadelphia positivo
Lapatinib	EGFR e HER2	Carcinoma mammario

LMC: leucemia mieloide cronica; GIST: tumore stromale gastrointestinale;

NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule; MRCC: carcinoma renale avanzato/metastatico;

LLA: leucemia linfoblastica acuta

## Tossicità su altri apparati

Altri eventi avversi associati al trattamento con inibitori delle tirosin chinasi comprendono ipotiroidismo, alterazione degli enzimi epatici, affaticamento e osteonecrosi della mandibola (descritta recentemente per sunitinib; nota AIFA dicembre 2010: il rischio deve essere considerato in particolar modo quando sunitinib viene somministrato contemporaneamente con bifosfonati o in sequenza). In tabella 2 sono riportate alcune potenziali interazioni di questi farmaci.

**Sabrina Montagnani**

Centro interdipartimentale di ricerche di farmacologia clinica e terapia sperimentale, Università di Pisa

## Bibliografia

1. Cancer Treatment Rev 2011;37:75-88.

CDI ■■■□

2. Oncologist 2007;12:1443-55. CDI □□□

3. J Clin Oncol 2008;26:5204-12. CDI ■■■■

4. Cancer 2011;117:897-906. CDI □□□

### Antipertensivi e rischio di cancro

Le recenti segnalazioni di un possibile aumento del rischio di cancro con alcuni antipertensivi (in particolare i sartani) sembrano essere attenuate da una metanalisi condotta negli Stati Uniti su 70 studi controllati e randomizzati che hanno coinvolto 324.168 soggetti ipertesi trattati con sartani, ACE inibitori, betabloccanti, calcioantagonisti, diuretici o placebo. Lo studio prevedeva vari modelli di metanalisi (classica con confronto diretto, a confronti multipli e sequenziale), i cui risultati sono stati coerenti. Nessuno degli antipertensivi di per sé aumentava il rischio di cancro in maniera significativa, tranne la combinazione (per altro poco usata in clinica) di un sartano e di un ACE inibitore, per la quale si osservava nella metanalisi a confronti multipli un aumento del rischio rispetto a placebo (rischio relativo 2,30), confermato nel confronto diretto (odds ratio 1,14) e nell'analisi sequenziale. Tali dati però vengono per lo più da un unico grande studio e dovranno quindi essere confermati da nuove ricerche.

Lancet Oncology 2011;12:65-82. **CDI** ■□□



### Acne, isotretinoina e tentati suicidi

L'isotretinoina usata nei casi di acne grave potrebbe aumentare il rischio di tentato suicidio nei primi mesi di trattamento, ma tale dato è di non facile interpretazione. Uno studio retrospettivo di coorte condotto in Svezia su 5.756 pazienti fra i 15 e i 49 anni trattati con il farmaco tra il 1980 e il 2011 ha analizzato l'incidenza di tentato suicidio nel periodo precedente all'inizio della terapia (17.197 anni-persona), nei sei mesi immediatamente successivi (2.905 anni-persona) e a distanza di tre anni dalla fine del trattamento (87.120 anni-persona).

L'incidenza standardizzata (cioè quella verificata rispetto all'attesa) di tentato suicidio nell'anno precedente all'inizio della terapia era 1,57. L'incidenza standardizzata nei primi sei mesi di trattamento era 1,93, mentre a distanza di tre anni dalla fine della terapia non si osservava più alcun aumento di rischio di tentato suicidio (1,04). Il numero di casi da trattare per osservare un tentato suicidio era 2.300 nuovi trattamenti della durata di sei mesi per anno.

L'interpretazione dei risultati sembra sottolineare che l'acne grave di per sé aumenta il rischio di tentato suicidio (visto il dato pre trattamento), che tale rischio resta alto nei primi sei mesi di terapia e che poi scompare a distanza di tempo dalla fine del trattamento. Il consiglio è quindi di tenere sotto

controllo i soggetti con acne grave e in terapia per riconoscere rapidamente eventuali sintomi depressivi che possono richiedere un trattamento.

Brit Med J 2011;341:bmj.c5812. **CDI** □□□



### Non ci sono FANS sicuri

Non ci sono prove che suggeriscano la sicurezza cardiovascolare dei farmaci antinfiammatori non steroidei. A questa conclusione giunge un'ampia metanalisi condotta da ricercatori di Berna su 31 studi controllati e randomizzati di confronto tra FANS o tra FANS e placebo, per un totale di 116.429 pazienti trattati. L'esito primario valutato era l'incidenza di infarto del miocardio, gli esiti secondari l'incidenza di ictus e la mortalità cardiovascolare. I FANS valutati sono stati naproxene, ibuprofene, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib e lumiracoxib.

Solo per tre principi attivi (naproxene, diclofenac ed etoricoxib) non c'erano prove certe di un aumento del rischio di infarto rispetto al placebo. Gli altri FANS aumentavano tale rischio e in particolare (come atteso, visto il suo ritiro dal mercato per tale motivo) il rofecoxib (rischio relativo 2,12) e il lumiracoxib (rischio relativo 2,00).

Tutti i FANS aumentavano il rischio di ictus rispetto al placebo, specie ibuprofene (rischio relativo 3,36) e diclofenac (rischio relativo 2,86).

Tutti i farmaci, tranne il naproxene, aumentavano la mortalità cardiovascolare rispetto al placebo, in particolare etoricoxib (rischio relativo 4,07) e diclofenac (rischio relativo 3,98). Visti i risultati di questa metanalisi e degli studi precedenti, il principio di cautela nell'uso di FANS nei soggetti a rischio cardio-

vascolare va sempre tenuto presente. Fra i FANS quello più sicuro, secondo gli autori dello studio, sarebbe il naproxene.

Brit Med J 2011;342:bmj.c7086



### TOS in menopausa: le conferme dal WHI

Dal Women' Health Initiative (WHI), lo studio che aveva segnalato il rischio di cancro della mammella con la terapia ormonale sostitutiva in menopausa, giungono nuovi dati a un follow up di 11 anni: non solo il trattamento aumenta l'incidenza del tumore ma aumenta anche la mortalità da cancro della mammella. L'83% delle donne che erano state arruolate nello studio ha accettato di proseguire il follow up dopo il 2005, anno di interruzione della ricerca.

L'uso della terapia sostitutiva si associava a tumori della mammella più invasivi rispetto a quelli di donne trattate con placebo (hazard ratio 1,25, limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 1,46, p=0,04) e più spesso con linfonodi positivi (hazard ratio 1,78, limiti di confidenza al 95% da 1,23 a 2,58, p=0,03). Nelle donne trattate era anche maggiore la mortalità da tumore della mammella (25 morti, 0,03% per anno rispetto a 12 morti, 0,01% per anno, hazard ratio 1,96, limiti di confidenza al 95% da 1,00 a 4,04, p=0,049). I dati a distanza di tempo confermano quanto già emerso rispetto al rischio di cancro della mammella con la terapia sostitutiva della menopausa prolungata e aggiungono un tassello importante riguardo alla mortalità. Tale trattamento va pertanto usato solo per brevi periodi di tempo e quando l'indicazione è chiara.

JAMA 2011;304:1684-92. **CDI** ■□□

### Il bias della reboxetina

Secondo una metanalisi il bias di pubblicazione inciderebbe i risultati pubblicati sulla reboxetina.<sup>1</sup> La reboxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina autorizzata in Italia nel 1998 e tuttora in commercio, mentre negli Stati Uniti la sua autorizzazione all'immissione in commercio è stata revocata nel 2001. Il confronto tra i dati degli studi pubblicati e l'insieme di tutti i dati (pubblicati e non) ha mostrato che i risultati pubblicati sovrastimano i benefici della reboxetina (percentuale di remissione delle depressione e risposta al trattamento) e ne sottostimano i rischi (insorgenza di eventi avversi e sospensione del trattamento). È questo un classico caso di bias di pubblicazione, problema ben noto nella ricerca clinica, che è stato identificato non solo negli studi effettuati sugli antidepressivi, ma anche su altri farmaci (antiaritmici di classe I, inibitori selettivi della COX-2, statine eccetera).<sup>2</sup> Per risolvere il problema dell'incompletezza dei dati pubblicati quando si valutano efficacia e sicurezza di un farmaco, è necessario insistere sulla piena trasparenza, cioè sulla divulgazione obbligatoria dei risultati degli studi clinici, indipendentemente dall'esito. L'FDA e l'EMA hanno in parte cercato di risolvere tale bias imponendo la registrazione degli studi clinici sui propri siti web.<sup>3</sup>

Liberata Sportiello, Centro di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia della Regione Campania, Dipartimento di medicina sperimentale, Sezione di farmacologia, Seconda Università degli studi di Napoli

#### Bibliografia

1. Brit Med J 2010;341:c4737. **CDI** ■□□

2. Trials 2010;11:37. **CDI** □□□

3. Brit Med J 2010;341:4942. **CDI** □□□



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

### Dubbi su paracetamolo e ipertensione

Secondo le linee guida correnti il paracetamolo è l'analgésico di prima scelta anche grazie alla sua maggior sicurezza cardiovascolare rispetto ai farmaci antinfiammatori non steroidei (vedi articolo a pagina 5 di questo stesso numero).

Sul finire dello scorso anno sono stati espressi dubbi al riguardo,<sup>1</sup> in particolare sulla sua interferenza sull'ipertensione. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo era stato somministrato paracetamolo a una dose di 1 g/tre volte al giorno per due settimane (durata difficilmente utilizzata nella pratica clinica) a 33 pazienti (età media 60,5 anni, 28 uomini) coronaropatici e ne è stato valutato l'effetto su una serie di parametri, in particolare sulla funzione vascolare e piastrinica. Il paracetamolo ha indotto un aumento significativo di pressione arteriosa sistolica (da  $122,4 \pm 11,9$  a  $125,3 \pm 12,0$  mm Hg,  $p=0,02$ )

e di pressione arteriosa diastolica (da  $73,2 \pm 6,9$  a  $75,4 \pm 7,9$  mmHg  $p=0,02$ ) se confrontato con il placebo. D'altro canto non sono state riscontrate differenze significative sul battito cardiaco, sulla funzione endoteliale e sull'attività piastrinica e delle cellule progenitrici endoteliali.

La maggior parte delle prove inerenti la sicurezza cardiovascolare del paracetamolo derivava finora da studi osservazionali e questa ricerca, secondo gli autori, dimostra per la prima volta che il farmaco usato a dosaggio pieno per due settimane aumenta in modo significativo la pressione arteriosa nei pazienti con patologia coronarica. Si tratta di un segnale che necessita di essere confermato, visto l'ampio uso che si fa del farmaco. Nel frattempo le linee guida attuali sull'utilizzo del paracetamolo sono da considerarsi ancora valide.

1. *Circulation* 2010;122:1789-96. CDI □□□



## Rubrica Fitovigilanza

a cura di Anita Conforti<sup>1</sup>, Alfredo Vannacci<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Centro FV Veneto, <sup>2</sup>Centro FV Toscana

### Rischi dei prodotti naturali per perdere peso

L'obesità è ormai considerata una delle principali minacce alla salute pubblica. Per questa ragione è in crescente aumento anche l'utilizzo di prodotti dimagranti di origine vegetale, ai quali i consumatori hanno un accesso diretto tramite farmacie, parafarmacie, erboristerie e, in alcuni casi, anche supermercati o siti Internet. Questo genere di mercato fa sì che i pazienti spesso li assumano senza alcun consiglio o controllo da parte del medico o del farmacista. Le etichette di questi prodotti, spesso assunti insieme a farmaci di sintesi, in genere non contengono le necessarie informazioni sulla sicurezza e ciò contribuisce a rendere gli utenti ignari dei potenziali rischi di eventi avversi e interazioni farmacologiche a cui possono andare incontro.

Una recente indagine<sup>1</sup> condotta sul database delle segnalazioni di reazioni avverse a prodotti di origine naturale dell'Istituto superiore di sanità, ha identificato nel periodo 2002-2010 42 segnalazioni per questa categoria di prodotti (il 12,1% del totale), con reazioni prevalentemente a carico dell'apparato cardiovascolare (26%), della cute (17%), dell'apparato digerente (17%), del sistema nervoso centrale (17%), del fegato (13%) e di altri organi (9%) tra cui reni, tiroide e pancreas. È interessante sottolineare come la maggior parte dei prodotti contenesse un alto numero di componenti (oltre 9) e circa la metà delle reazioni sia stata classificata come grave, avendo spesso causato l'ospedalizzazione del paziente.

Le erbe medicinali più spesso rappresentate, da sole o in associazione, erano *Citrus* spp. (28%), *Fucus* spp. (20%), tè verde (15%), *Garcinia cambogia* (11%) e *Hoodia* spp. (9%), usate sia come integratori sia come preparazioni galeniche. Di particolare rilevanza sono state le reazioni cardiovascolari come ipertensione, tachicardia e anche fibrillazione ventricolare, associate a prodotti contenenti arancio amaro (*Citrus aurantium*,

scorza immatura), guaranà (*Paullinia cupana*, semi), o ma huang (*Ephedra sinica*, parte aerea), piante che contengono diversi alcaloidi (sinefrina, caffeina ed efedrina, rispettivamente) che stimolano il sistema nervoso simpatico, aumentando il rischio di aritmie, ictus e infarto del miocardio. Le reazioni segnalate in pazienti in terapia con farmaci ad attività anticoagulante e/o antiaggregante piastrinica sono state invece spesso determinate da interazioni tra erbe e farmaci, soprattutto di tipo farmacocinetico. In particolare alcune piante medicinali contenute nei prodotti sospetti, come il tarassaco (*Taraxacum officinale*), l'ortica (*Urtica dioica*), o la papaia (*Carica papaya*), sono note per indurre diverse isoforme degli enzimi CYP450, alterando il metabolismo degli anticoagulanti orali. Da non dimenticare infine è il problema della sofisticazione, in particolare per prodotti provenienti da paesi dell'estremo oriente o del Sudamerica: è stato per esempio rilevato che circa il 50% dei prodotti "naturali" commercializzati in Brasile per i quali erano state segnalate dai consumatori problematiche di vario genere (per esempio cefalea, insonnia, nausea, precordialgia, palpitazioni e astenia) erano in realtà contaminati con farmaci di sintesi, soprattutto a effetto stimolante/anoressizzante (fenfluramina, fenilpropanolamina, fenproporex, sibutramina) ma anche antidepressivo/ansiolitico (fluoxetina, clordiazepossido) o diuretico (spironolattone, furosemide, idroclorotiazide).<sup>2</sup>

Alfredo Vannacci, Loreta Longo, Eugenia Gallo

Unità di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e fitovigilanza, Università degli studi, Firenze

#### Bibliografia

1. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:215-24. CDI □□□
2. *Forensic Sci Int* 2011;204:6-12.



# Una sincope dal respiro corto

Sonia Radice, Stefania Antoniazzi, Valentina Perrone, Carla Carnovale ed Emilio Clementi  
UO Farmacologia clinica, Servizio di farmacovigilanza, Ospedale universitario L. Sacco, Milano

Per motivi di privacy i *case report* sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Leo è un ragazzo asmatico di 15 anni in trattamento da anni con farmaci antistaminergici e mometasone furoato (50 µg/die per narice).<sup>1</sup> Negli ultimi due anni il ragazzo è stato sottoposto a terapia intermittente (in primavera ed estate) con fluticasone propionato (100 mg/die per narice) sempre per il controllo dei sintomi asmatici.

Due mesi dopo l'inizio del trattamento con fluticasone propionato Leo ha sviluppato sonnolenza, seguita da perdita di coscienza e sincope. In seguito a questi episodi il ragazzo è stato portato in Pronto soccorso e sottoposto a esame neurologico e cardiologico. Mentre la TC ha escluso qualsiasi problema neurologico, l'elettrocardiogramma ha immediatamente mostrato una fibrillazione atriale con sopraslivellamento del tratto ST; il paziente è stato quindi ricoverato nel reparto di pediatria con diagnosi di fibrillazione atriale parossistica associata a rapida risposta ventricolare. Un secondo elettrocardiogramma ha evidenziato una riduzione dell'intervallo QT associata a un blocco di branca.

Durante il periodo di ospedalizzazione il paziente è stato sottoposto a profilassi anticoagulante con enoxaparina (4.000 UI per 5 giorni) e ha eseguito un Holter che non ha rilevato alcuna anomalia.

La fibrillazione atriale è stata associata al fluticasone propionato, la cui somministrazione è stata immediatamente interrotta, in seguito anche a: 1) risposta spirometrica positiva, 2) assenza di rantolo, 3) assenza di spasmo bronchiale da due anni. L'interruzione della somministrazione di fluticasone ha portato, in poche ore, alla risoluzione spontanea della fibrillazione atriale (dechallenge positivo).

A supporto della diagnosi di patologia iatrogena c'era anche l'assenza di fattori concomitanti e predisponenti quali: 1) indice di massa corporea nella norma; 2) creatinemia, sodiemia, potassiemia, calcemia, ormoni tiroidei, emocromo, funzione epatica e renale nella norma; 3) assenza di patologie cardiache ed extracardiache pregresse o in atto; 4) assenza di alterazioni morfo-strutturali all'ecocardiografia transtoracica; 5) esclusione dell'utilizzo illecito di alcol e/o sostanze stupefacenti.

Dopo una settimana Leo veniva dimesso con terapia che non prevedeva l'utilizzo di fluticasone propionato. Dopo due mesi dall'insorgenza della reazione avversa è stata eseguita una visita di controllo che ha escluso segni di fibrillazione atriale e una normale risposta al monitoraggio Holter.

## A rischio anche la via inalatoria

I corticosteroidi inalatori sono la terapia di scelta per la gestione dell'asma sia negli adulti sia nei bambini. Nonostante il diffuso utilizzo nella pratica clinica, i corticosteroidi causano svariate reazioni avverse fra cui la fibrillazione atriale, che è riconosciuta come il più comune disturbo del ritmo con conseguenze cliniche gravi. In letteratura sono stati descritti svariati *case report* di fibrillazione atriale da corticosteroidi per via sistemica.<sup>2,3</sup>

Il caso da noi descritto è il primo esempio di fibrillazione atriale correlata all'assunzione di un corticosteroide inalatorio in un paziente pediatrico asmatico che non presentava alcun fattore di rischio concomitante o predisponente. Il nesso di causalità, eseguito mediante l'algoritmo di Naranjo, ha definito come probabile la correlazione fra l'assunzione di fluticasone e la reazione avversa. Il punteggio finale pari a 6 è stato così ottenuto: 2 punti per la correlazione temporale fra somministrazione di fluticasone e insorgenza della fibrillazione; 1

punto per la positività del dechallenge; 2 punti per la mancanza di cause alternative; 1 punto per l'evidenza obiettiva della reazione avversa (elettrocardiogramma positivo).

Da un punto di vista farmacologico l'insorgenza della reazione avversa può essere riconducibile al fatto che alte dosi di corticosteroide, agendo a livello della membrana plasmatica, possono interferire con il rilascio di potassio e causare aritmogenesi.

Alla luce di quanto descritto è opportuno che i medici siano consapevoli della possibilità di insorgenza di reazioni avverse cardiovascolari anche in seguito alla somministrazione di corticosteroidi inalatori. Sono però necessari ulteriori casi clinici per confermare con maggior sicurezza l'associazione tra fenomeni di fibrillazione atriale e l'assunzione di questi farmaci.

### Bibliografia

1. Pediatrics 2010;126:e1237-41.
2. Am J Ther 2001;8:303-5.
3. Eur J Neurol 2000;7:130.

## ERRATA CORRIGE

Su segnalazione del Canale Verde della Regione Veneto (<http://www.ospedaleuniverona.it/Servizi/Canale-Verde>) abbiamo riscontrato un errore nella tabella di pag. 5 del numero di dicembre 2010 che riportava i dati nazionali delle segnalazioni di convulsioni febbrili associate ai vaccini morbillo parotite rosolia e varicella (MPRV e MPR + VAR). I numeri relativi ai casi di convulsioni febbrili da MPRV e MPR + VAR sono stati invertiti nella tabella e questo ha portato ad un commento che è da rettificare. Riportiamo qui sotto la tabella corretta e aggiornata al 31 dicembre 2010. Nel conteggio dei casi di convulsioni febbrili abbiamo considerato anche le segnalazioni che riportavano entrambi i termini convulsioni e febbre. Viene evidenziato da questi dati il quasi raddoppio della percentuale di segnalazioni di convulsioni febbrili nei bambini vaccinati con il vaccino combinato rispetto a quella riportata con i vaccini MPR e varicella separati. In assenza di un dato nazionale

sulle dosi somministrate non è possibile al momento valutare se anche nel nostro paese il rischio di convulsioni febbrili associato al vaccino combinato MPRV sia maggiore di quello della somministrazione separata dei due vaccini. Sarebbe auspicabile uno studio atto a valutare l'esistenza o meno di questo rischio.

Ci scusiamo con i lettori di questo errore.

Tipologia di vaccino	Report totali	Casi di convulsioni febbrili	%
MPR	2.924	116	4,0
MPRV	236	19	8,1
MPR + VAR	114	5	4,4
VAR	253	1	0,4



&gt;&gt; segue da pagina 1

le, ma questi dettagli non devono offuscare la portata più generale di un evento sentinella che indica una disfunzione riguardante almeno l'intera Europa.

## I nodi e i rimedi

Vediamo dunque quali sono i nodi della questione e i possibili rimedi che vengono indicati. Nel dimettersi da direttore dell'Affsaps, Jean Maribert ha scritto una bella lettera, pubblicata da *Liberation*, nella quale indica alcuni passi del necessario cambiamento, ma invita anche innanzitutto a non buttare il bambino con l'acqua sporca.

Due aspetti in particolare non dovrebbero essere messi in discussione, per non farsi prendere la mano dal miraggio delle ristrutturazioni. Il primo è la collocazione delle agenzie del farmaco, che dovrebbero restare indipendenti sul piano tecnico e amministrativo dal luogo dove si esercita la responsabilità politica, ma mantenere con questa un cordone ombelicale che non va reciso. Il secondo è più insidioso. Molti, in Europa e negli Stati Uniti, invocano la necessità di separare il compito di valutare l'efficacia dei farmaci, e quindi approvarne l'immissione sul mercato, dalla responsabilità di sorvegliarne la sicurezza. E' una grossa sciocchezza, che si basa su due equivoci. Da una parte, è sbagliato ritenere che la revoca di un medicinale debba essere letta come una smentita di chi lo aveva approvato; dall'altra, è impossibile valutare la sicurezza di un farmaco se non in relazione alla sua efficacia, come dimostra anche il caso del benfluorex. Cinquecento, o anche duemila morti possono essere accettabili per un farmaco salvavita senza alternative più sicure, ma mettono fuori discussione una molecola i cui benefici su *end point* indiretti come glicemia e trigliceridi sono per lo meno modesti, debolmente provati e facilmente raggiungibili con rimedi più sicuri.

## Le proposte di cambiamento

La commissione governativa francese, conclusa la fase d'inchiesta sull'accaduto, sta elaborando le proposte di cambiamento, le cui direttive generali sono però già state anticipate dal ministro della salute Xavier Bertrand: pluralismo, conflitti d'interesse, responsabilità e trasparenza. Su queste linee,

alcuni spunti non scontati potrebbero estendere i benefici della riflessione all'intera Comunità europea. Sul coinvolgimento dei diversi aventi causa nei processi di valutazione e monitoraggio dei farmaci è ora di passare dalle parole ai fatti, non solo inserendo tutti i punti di vista non specialistici (medici generalisti, esperti di scienze umane, eticisti, rappresentanti dei pazienti e dei cittadini) nelle sedi in cui si esprimono i giudizi che informano le deliberazioni; ma anche allargando la rete dei segnalatori ad altri professionisti (soprattutto infermieri) e ai semplici consumatori.

Il conflitto di interessi non riguarda solo gli esperti, ma le stesse istituzioni di vigilanza anche a livello dell'Agenzia europea, che non dovrebbero ricevere fondi direttamente dai produttori, ma attraverso la mediazione degli Stati.

Le responsabilità devono essere ben individuate (si deve sempre sapere chi prende una decisione) e non diluite in commissioni troppo numerose, ma bisogna anche ricordare che gli attori di una vicenda come quella del benfluorex sono tanti, sino al singolo professionista: la valutazione beneficio/danno deve essere compiuta nel singolo individuo e l'autorizzazione al commercio non è una licenza a prescrivere con gli occhi bendati.

Per trasformare il sistema in una casa di vetro, infine, molto può essere fatto, grazie ai nuovi strumenti *on line*. Le decisioni possono essere rese pubbliche rapidamente, con l'indicazione dei pareri discordanti, così come la pubblicità delle dichiarazioni di conflitto degli esperti ne permettono un controllo pubblico e un incrocio con quelle dei produttori. Su questo fronte l'Affsaps si sta già muovendo e i primi comportamenti ben illustrano quali benefiche ricadute può avere l'incidente del benfluorex sull'intero sistema: sul sito dell'Agenzia si trova oggi un elenco dei 78 principi attivi che sono attualmente sottoposti in Francia a una sorveglianza "rinforzata", dal pioglitazone ai vaccini anti HPV, dal dabigatran all'olanzapina. Si trova tutto: il nome commerciale, l'indicazione, le misure di vigilanza speciali e i motivi per cui le si attua, e infine le azioni in corso a livello nazionale ed europeo. Probabilmente non si era mai vista prima una tale trasparenza a livello continentale.

**FOCUS farmacovigilanza** indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

**CDI** □□□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati

**CDI** ■□□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati

**CDI** ■■□□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche

**CDI** ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)

**Focus Farmacovigilanza** Anno XVII - n. 63, marzo 2011  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009  
Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e Università degli Studi di Verona

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni

**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri

**Comitato di redazione**

**coordinatore:** L. Magro<sup>4</sup>

A. Conforti<sup>4</sup>, R. Leone<sup>4</sup>, U. Moretti<sup>4</sup>, AL. Rivolta<sup>2</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>5</sup>, S. Scotto<sup>2</sup>, L. Sportiello<sup>1</sup>, M. Tuccori<sup>3</sup>, A. Vannacci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Campania, <sup>2</sup> Centro FV Lombardia, <sup>3</sup> Centro FV Toscana, <sup>4</sup> Centro FV Veneto, <sup>5</sup> Zadig

**Comitato di collaborazione scientifica**

C. Barbui<sup>2</sup>, S. Belli<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>2</sup>, O. Codella<sup>2</sup>, F. Del Zotti<sup>3</sup>, P. D'Incau<sup>1</sup>, M. Gangemi<sup>3</sup>, P. Minuz<sup>2</sup>, L. Pellizzari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona, <sup>2</sup> Medici universitari/ospedalieri, <sup>3</sup> Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta

**Editore:** Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig) e D. Costantini (Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona

**Redazione**

c/o Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona

tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876

e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di **FOCUS farmacovigilanza** è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.