

FOCUS

farmacovigilanza



► M A G G I O 2 0 1 1 ◀

Il potere dell'osservazione

"Tu vedi, ma tu non osservi. La differenza è chiara"
*Sherlock Holmes lamentandosi con il dottor Watson
nello scandalo A in Boemia*

Marie Lindquist

direttore del WHO Uppsala Monitoring Centre, Svezia

Avanti il prossimo. La vecchia signora A entra. Essa ha una forma lieve di demenza, non dorme molto bene e ha uno scompenso di cuore, ma insiste nel vivere a casa sua. Le sue condizioni mediche finora sono state gestite bene, e sua figlia va da lei tutti i giorni per controllare se ha preso tutte le sue medicine. La signora A ora è nel tuo ambulatorio, si lamenta per una tosse secca, di non riuscire a dormire e di avere vertigini quando si alza. I sintomi sono iniziati dopo l'ultimo cambiamento di terapia, da quando un cardiologo le ha sospeso la digossina pensando che potesse favorire, o causare, la sua demenza. Ora la donna prende il candesartan. La tosse potrebbe essere una reazione avversa da farmaco? Probabilmente sì, ma non si può esserne sicuri dal momento che i sartani danno meno spesso tosse rispetto agli ACE inibitori; e il pensiero che la tosse sia dovuta ad altro – senza trascurare l'ipotesi peggiore – ti riempie di ansia. La tua maggiore preoccupazione ora è come aiutare la paziente. Dovresti ridurre la dose del suo betabloccante o cambiare il candesartan? Devi aspettare e vedere che cosa accade dopo la riduzione del betabloccante che hai deciso? Hai il tempo per un altro appuntamento con la signora A?

La decisione è presa, la signora A se ne è andata e ora tu hai dieci minuti per pranzare prima che arrivino altri pazienti. Perché dovresti impiegare il tuo tempo nel segnalare un mero sospetto quando invece puoi farti un pranzo in pace? La risposta è: perché è importante! Soltanto comunicando le nostre osservazioni gli altri possono imparare e la terapia può essere migliorata.

Osservare e comunicare

Un'osservazione sagace può cambiare il mondo, come nel

Sommario

- 2 La continua ascesa delle segnalazioni in Italia
- 3 Il contributo dei cittadini alla farmacovigilanza
- 4 Gli errori nella terapia farmacologica
- 5 Quando due studi hanno conclusioni contrastanti
- 6 Topiramato in gravidanza: i rischi teratogeni
- 7 La storia di Lavinia e della sua epistassi

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

E' online il nuovo sito dei Centri di farmacovigilanza delle Regioni Campania, Lombardia, Toscana e Veneto. Già dal nome del dominio si comprende che in realtà non si tratta di un sito localistico, ma di un'apertura verso tutto il territorio nazionale e verso l'Europa.

Il sito si innesta sulla storia tracciata da *Focus Farmacovigilanza* e oltre a contenere tutti i numeri della rivista (ora consultabili per singolo articolo e non solo in forma di file pdf dell'intero numero), ha notizie settimanali di farmacovigilanza, la raccolta dei *case report* con aree di discussione, un sistema di ricerca indicizzata, i segnali suddivisi per anno, principio attivo e tipo di reazione e altro ancora. Scopritelo e iscrivetevi alla newsletter online.

caso del dottor McBride che all'inizio degli anni sessanta in Australia notò un inatteso aumento delle nascite di bambini focomelici. La sua lettera a *Lancet*, nella quale proponeva che il comun denominatore e la possibile causa delle malformazioni fosse la talidomide che le madri prendevano durante la gravidanza, è stato l'inizio di quella che oggi chiamiamo farmacovigilanza.

A differenza di quanto si potrebbe credere, la farmacovigilanza non è un esercizio burocratico; essa comprende tutte le attività necessarie per scoprire se nella pratica quotidiana emergono reazioni avverse di un farmaco non identificate al momento della sua approvazione per l'uso.

Ma da dove vengono le prove necessarie in tal senso? Gli studi controllati e randomizzati ci danno un buon quadro dell'efficacia di un farmaco (la probabilità che esso raggiunga un esito desiderato) ma solo informazioni molto incomplete sulla sua potenzialità di causare effetti indesiderati. Altri tipi di studi epidemiologici forniscono prove, ma raramente fanno scaturire le prime ipotesi su possibili reazioni avverse. Oggi, 50 anni dopo il disastro della talidomide, dobbiamo basarci ancora sulle capacità osservazionali e sull'abilità diagnostica dei medici per identificare e riportare possibili effetti avversi dei farmaci, che si verificano nella pratica clinica quotidiana. Ma occorre anche fare un uso migliore delle conoscenze dei pazienti riguardo alla loro malattia e delle loro osservazioni su ciò che funziona e ciò che non funziona a loro giudizio.

Il dialogo con i pazienti

Bisogna discutere con i pazienti quali siano le loro aspettative e i loro bisogni e come vedano i benefici e i possibili rischi con i trattamenti alternativi disponibili. Un pianista

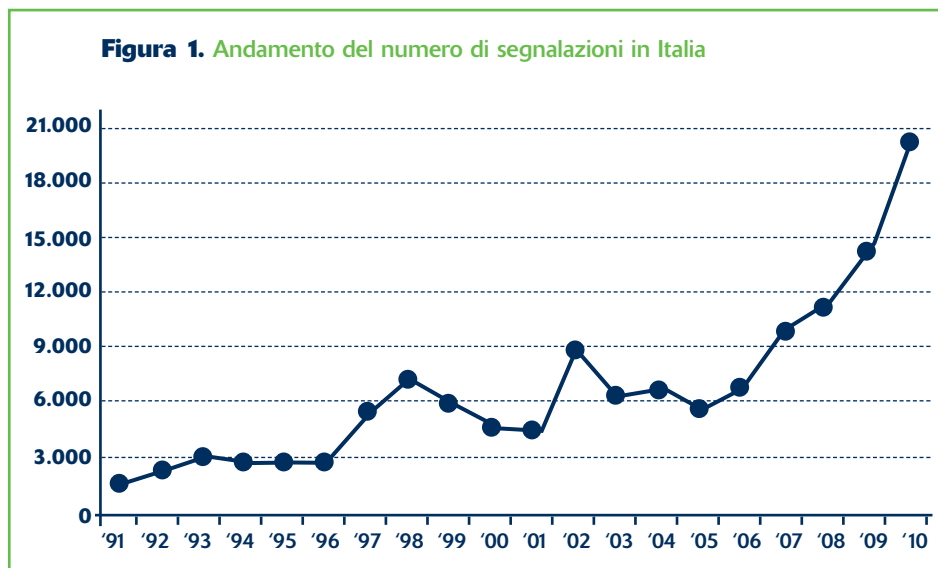
>> segue a pagina 8

Segnalazione spontanea: metti un Centro regionale nel motore!

Continua la crescita delle segnalazioni di reazioni avverse in Italia, con un incremento nel 2010 del 39% rispetto al 2009. L'Italia si avvicina così agli standard stabiliti dall'OMS.

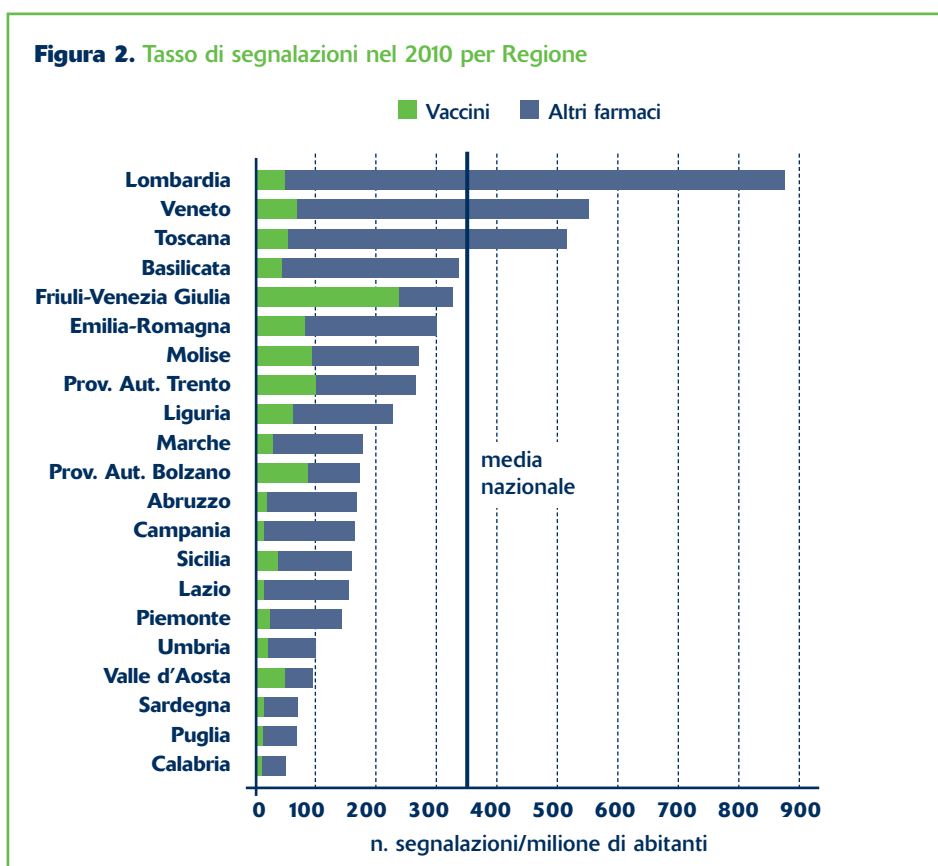
Bastano pochi numeri a illustrare la situazione della segnalazione spontanea di reazioni avverse in Italia nel 2010. Le segnalazioni sono state circa 20.200 con un incremento del 39% rispetto al 2009. L'aumento è stato costante negli ultimi cinque anni, con un incremento annuo medio del 30% (vedi figura 1). Il tasso di segnalazione è stato nel 2010 di oltre 330 segnalazioni per milione di abitanti, valore ormai vicino a Paesi con elevato tasso di segnalazione quali il Regno Unito, la Francia e la Germania. La situazione è quindi molto positiva, con un andamento che ben promette anche nel corso del 2011: nel primo trimestre di quest'anno infatti l'aumento registrato è del 19% rispetto allo stesso periodo del 2010.

A differenza dell'anno scorso, però, la crescita si è concentrata in alcune regioni: Veneto e Lazio hanno più che raddoppiato le loro schede; in Lombardia, Abruzzo e Campania l'incremento è stato del 50% circa. La Lombardia è la regione con il maggior numero di segnalazioni (oltre 8.500 segnalazioni) e con il più alto tasso di segnalazione (quasi 900 schede per milione di abitanti), seguita dal Veneto, dalla Toscana e dalla Basilicata (vedi figura 2). L'anno scorso nell'indicare i motivi di una situazione così positiva si avanzavano alcune considerazioni che possono essere ripetute identiche quest'anno: "buon coordinamento e finanziamento delle attività di farmacovigilanza da parte dell'Agenzia italiana del farmaco, inserimento e operatività dei Centri regionali di farmacovigilanza, impegno nelle attività di formazione/incentivazione dei segnalatori e nella raccolta dei dati da parte dei re-



sponsabili di farmacovigilanza delle ASL" (*Focus*, giugno 2010). Senza nulla togliere alle altre componenti, vorremmo sottolineare l'importanza dei Centri regionali di farmacovigilanza. Quando nel maggio 2007 commentavamo su *Focus* la "silente riforma" del sistema di segnalazione spontanea scrivevamo che "da sempre

abbiamo auspicato la creazione di Centri regionali e il loro inserimento nel sistema nazionale di farmacovigilanza. Siamo quindi convinti che la riforma avrà effetti positivi: oltre al miglioramento nella qualità e nell'analisi dei dati potrebbe portare anche a un aumento del tasso di segnalazione" (*Focus*, maggio 2007). Eravamo buoni pro-





feti ma non era in fondo un compito difficile. In tutti i migliori sistemi di farmacovigilanza infatti i Centri regionali hanno un ruolo di fondamentale importanza, coniugando l'efficacia della gestione del sistema nel territorio alla altrettanto importante attività di ricerca nel campo della farmacovigilanza. E' stato ed è tuttora così anche in Italia, dove i fondi destinati dall'AIFA a progetti per la farmacovigilanza hanno anche finanziato progetti coordinati dai Centri regionali che hanno contribuito al miglioramento della segnalazione spontanea. Tra questi per esempio il progetto MEREAFaPS (Regione Lombardia), monitoraggio attivo delle reazioni avverse nei reparti di Pronto soccorso, o quello della segnalazione spontanea del cittadino (Regione Veneto, vedi articolo sotto). A conferma dell'importanza del ruolo dei Centri regionali, in Italia le regioni con un Centro regionale di farmacovigilanza hanno il 58% del totale degli abitanti ma l'83% del totale delle segnalazioni. Il sistema non è solo migliorato nel

numero delle segnalazioni raccolte, ma anche nell'analisi dei dati. L'esperienza del Gruppo interregionale di farmacovigilanza (GIF), più volte descritta in questo bollettino, è ormai confluita nelle attività dell'AIFA che, assieme ai Centri regionali, analizza periodicamente alla ricerca di segnali il database della segnalazione spontanea. L'analisi comprende sia una valutazione qualitativa caso per caso (*case-by-case assessment*), sia una analisi quantitativa con tecniche di *data-mining* per arrivare a una valutazione statistica del rischio.

Sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) sono disponibili i commenti alle associazioni farmaco-evento ritenute più interessanti. I commenti sono suddivisi in quattro categorie:

- **New:** associazione farmaco-reazione non inserita nella scheda tecnica italiana o europea e non nota per altri farmaci della stessa classe
- **Monitoraggio:** associazione farmaco-reazione inserita nella scheda tecnica ma da tenere sotto controllo perché

grave, troppo frequente, prevenibile

- **Classe:** associazione farmaco-reazione nota per la classe ma non per quello specifico principio attivo
- **Off-label:** reazione avversa legata a un uso al di fuori delle indicazioni.

Come abbiamo detto, i primi mesi del 2011 mostrano una situazione in ulteriore crescita, ed è naturale chiedersi fino a quando potrà continuare questa tendenza positiva. Fare previsioni è difficile ma se da una parte il tasso di segnalazione è ormai vicino ai più attivi Paesi europei e farebbe supporre un rallentamento "fisiologico", molte regioni hanno ancora amplissimi margini di miglioramento e l'estensione di alcuni progetti, quale quello delle segnalazioni dei cittadini, fa invece prevedere una ulteriore forte crescita. E' vero peraltro che siamo tuttora in una fase in cui hanno forte rilevanza progetti di monitoraggio attivo, strumento diverso dalla segnalazione spontanea, e rimane l'interrogativo su come risponderà il sistema quando questi progetti arriveranno a termine.

La partecipazione dei cittadini

A scoltare i cittadini arricchisce la farmacovigilanza, perché sono loro che sperimentano in prima linea gli effetti indesiderati da farmaci ed è quindi importante che abbiano la possibilità di segnalarli direttamente alle autorità sanitarie.

A tal proposito il farmacista può svolgere un ruolo determinante. Come già anticipato negli scorsi numeri di Focus (dicembre 2009 e settembre 2010) nel 2010 nella regione Veneto è stato condotto uno studio nelle farmacie aperte al pubblico con lo scopo di promuovere, attraverso i farmacisti, la segnalazione di reazioni avverse da parte dei cittadini. Il progetto, promosso e coordinato dal Servizio di farmacologia dell'Azienda ospedaliera universitaria di Verona con la collaborazione di Federfarma Veneto e dell'AIFA, ha coinvolto circa 200 farmacisti operanti in 118 farmacie pubbliche e private, distribuite nelle diverse province del Veneto. Gli obiettivi erano quelli di valutare la capacità dei cittadini di individuare e segnalare sospette reazioni avverse da farmaci; valutare l'efficacia di un modello formativo e di ricerca allo scopo di riprodurlo in altre regioni e aumentare la comunicazione tra farmacista e cittadino nella gestione complessiva del farmaco, a partire dalla farmacovigilanza. Lo studio, della durata di quattro mesi, è stato organizzato sotto forma di un progetto di formazione sul campo rivolto ai farmacisti (accreditato dalla Commissione ECM della regione Veneto). Dal punto di vista metodologico, a ciascun farmacista partecipante è stato chiesto di intervistare circa 25 cittadini alla settimana

(obiettivo massimo 400 cittadini totali) di età >18 anni che avessero preso almeno un farmaco nell'ultimo mese. Su un'apposita scheda sono stati registrati dal farmacista gli eventuali problemi correlati al farmaco riferiti dal cittadino, con l'indicazione del farmaco ritenuto responsabile. A tutti i soggetti che hanno riferito eventi avversi è stata consegnata la scheda per la segnalazione delle reazioni avverse (diversa da quella nazionale e concordata con l'AIFA). I cittadini, una volta compilata la scheda, potevano consegnarla al farmacista o in alternativa inviarla direttamente per posta, via fax o tramite internet al Centro regionale di farmacovigilanza di Verona.

In quattro mesi sono stati intervistati dai farmacisti 46.794 cittadini (62% donne) che avevano utilizzato un farmaco nell'ultimo mese. Il 9,5% degli intervistati ha riferito al farmacista di avere avuto problemi a causa dei farmaci assunti. Ai cittadini che avevano avuto una reazione avversa da farmaci è stata consegnata la scheda per la segnalazione di reazioni. Il 52% (2.312 segnalazioni) di questi ha compilato la scheda riconsegnandola, nella maggioranza dei casi, direttamente al farmacista. Questo dato è molto rilevante se si ricorda che meno del 5% dei medici e degli altri operatori sanitari partecipa attivamente al sistema della segnalazione spontanea. La maggior parte delle segnalazioni inviate riguardavano reazioni non gravi e la qualità della compilazione delle schede è stata, in generale, molto buona. I risultati positivi ottenuti hanno portato l'AIFA ad allargare questo progetto alle altre regioni italiane.

L'errore nella terapia farmacologica dell'anziano

Errori di prescrizione, di dispensazione, di assunzione, di "segreteria" sono frequenti nei soggetti anziani.

Per errore in terapia si intende "qualsiasi prevenibile evento che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un rischio per il paziente, mentre il farmaco viene utilizzato dall'operatore sanitario, dal paziente o dal consumatore (United States National coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, 1998).¹

L'invecchiamento della popolazione e l'uso contemporaneo di molte medicine, insieme con la maggiore potenza dei nuovi farmaci, ha reso di grande attualità il problema dell'errore di terapia. Errore che si può verificare sia in ospedale sia in ambulatorio, con la possibilità di errori di prescrizione, di dispensazione e di assunzione. Non bisogna dimenticare che gli errori "di segreteria", cioè l'errore di copiatura da cartella a scheda, sono una quota importante degli errori terapeutici.

Sull'*American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* è apparsa quest'anno una revisione degli articoli di letteratura che nel 2010 si sono occupati di erro-

ri di medicazione nella popolazione anziana.² Eseguendo una ricerca su Medline ed Embase, utilizzando una combinazione di termini di ricerca che comprendeva per esempio "medication errors", "medication adherence", "monitoring", "adverse drug events", "therapeutic failures" eccetera, sono stati identificati cinque studi, che sono stati analizzati e commentati. In questo articolo diamo una sintesi dei tre più significativi.

Il primo è uno studio osservazionale che analizzava l'impatto di una valutazione geriatrica globale (comprehensive geriatric assessment, CGA) sulla prevalenza di sottotrattamento negli anziani.³ Partendo da 807 pazienti geriatrici ambulatoriali dell'Ospedale di Amsterdam, in 516 è stata identificata almeno una malattia sottotrattata (per esempio ipertensione, angina pectoris, ictus eccetera). Per essere sottotrattati i pazienti non dovevano essere in terapia con alcun farmaco indicato per la patologia identificata. I pazienti venivano poi sottoposti a CGA, che consisteva in una anamnesi completa, una valutazione clinica dei problemi aperti e delle limitazioni funzionali. I tassi di sottotrattamento venivano valutati prima e dopo la CGA. Il 53% dei pazienti erano donne (età media 81,5 anni). Prima della CGA 170 pazienti (32,9%) erano sottotrattati. Il sottotrattamento si riduceva significativamente (22,3%, $p < 0,01$) dopo la CGA. Un importante fattore associato con il sottotrattamento era il politrattamento (oltre 5 farmaci contemporaneamente).

Il secondo è uno studio caso-controllo che ha usato il database di Medicare per indagare il rischio di fratture nei pazienti a cui erano stati prescritti miorilassanti.⁴ Casi e controlli sono stati identificati da una popolazione di soggetti con più di 65 anni d'età. Dopo aggiustamento per potenziali covariate (età, fibromialgia, incontinenza urinaria eccetera) i pazienti

esposti a miorilassanti avevano un rischio aumentato di fratture (odds ratio 1,40; limiti di confidenza al 95% da 1,15 a 1,92). Emergeva un rischio aumentato anche per gli utilizzatori di benzodiazepine a lunga durata d'azione. Lo studio è importante perché le cadute e le infermità legate a cadute sono un grave problema di salute negli adulti sopra i 65 anni: dal 28% al 35% delle persone cade almeno una volta all'anno e nel 5% dei casi si determina una frattura.

Il terzo è uno studio controllato e randomizzato, eseguito in Francia in 16 centri ospedalieri, che ha verificato l'utilità di interventi educativi per ridurre le reazioni avverse da errore terapeutico.⁵ Metà delle unità ricevevano una formazione di una settimana su importanti argomenti di terapia (rischio dei FANS, delle benzodiazepine, degli anticolinergici, uso appropriato degli oppioidi, necessità di calcolare la creatinina *clearance* per i farmaci a eliminazione renale), l'altra metà erano i controlli. Nelle due settimane successive venivano registrate le reazioni avverse. In totale ci sono stati 122 eventi avversi da farmaco (25,7% sul totale) nella fase prima della randomizzazione, quindi 38 nel gruppo sottoposto a intervento educativo (19,4% dei casi) e 63 nel gruppo di controllo (26,1% dei casi). Complessivamente il 28% degli eventi avversi era considerato evitabile. L'importanza di questo studio sta nel fatto che è il primo studio randomizzato su un intervento mirato a ridurre gli eventi avversi da farmaco in ospedale nei pazienti anziani.

Giuseppe Vighi

Responsabile Farmacovigilanza
AO Niguarda-Cà Granda, Milano

Bibliografia

1. J Clin Nursing 2005;14:869-75. **CDI NS**
2. Am J Geriatric Pharmacotherapy 2011;9:1-10. **CDI NS**
3. Drugs Aging 2010;27:831-43. **CDI NS**
4. Ann Pharmacother 2010;44:1369-75. **CDI ■■■■**
5. J Nutr Health Aging 2010;14:57-61. **CDI □□□**

“

**To err is human,
to cover up is unforgivable,
and to fail to learn is
inexcusable**

**(Errare è umano, nascondere
l'errore è imperdonabile,
non imparare dall'errore
non è scusabile)**”

Sir Liam Donaldson

Anesthesia 2007;2:541-6.

Bifosfonati orali e tumore dell'esofago: sì o no?

Il contesto

Gli eventi avversi gastrointestinali sono comuni nei pazienti che assumono bifosfonati orali per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi. In alcuni utilizzatori sono riportati eventi gravi come esofagite erosiva e ulcere dell'esofago. Recentemente alcuni *case report* hanno suggerito un possibile aumento del rischio di cancro dell'esofago con l'uso di questi farmaci.

Due studi osservazionali, pubblicati a distanza di qualche mese,^{1,2} hanno posto l'attenzione sul possibile aumento del rischio di tumori del tratto gastrointestinale in utilizzatori di bifosfonati per bocca. Entrambi i gruppi di ricerca hanno esaminato la relazione tra le prescrizioni di bifosfonati orali e l'incidenza di cancro dell'esofago e dello stomaco analizzando con metodi diversi la popolazione del database inglese dei medici di medicina generale (General Practice Research Database, GPRD).

Lo studio di Green¹ ha un disegno caso-controllo *nested* e ha incluso 2.954 uomini con cancro dell'esofago, 2.018 con cancro dello stomaco, 10.641 con cancro del colon-retto e 77.750 controlli. Erano definiti casi i pazienti con diagnosi di cancro invasivo dell'esofago, dello stomaco o del colon-retto. Per ogni caso sono stati selezionati 5 controlli incrociati per età, sesso e tempo di osservazione. Il periodo di osservazione medio è stato di 7,5 anni. L'età media dei casi era 72 anni (43% donne). Circa il 3% della popolazione in studio (casi e controlli) aveva ricevuto almeno una prescrizione di un bifosfonato per bocca. Il rischio

di cancro dell'esofago era significativamente più elevato (rischio relativo: 1,93, limiti di confidenza al 95% da 1,37 a 2,70) nei pazienti che avevano ricevuto almeno 10 prescrizioni di bifosfonati per oltre 3 anni.

Nel lavoro di Cardwell,² è stata selezionata una coorte di 41.826 pazienti con prescrizioni per bifosfonati orali e confrontata con una coorte di 41.826 pazienti esemplificativi della popolazione generale (9% assumevano bifosfonati); a ogni utilizzatore di bifosfonati è stato associato un controllo, randomizzato per età, sesso e medico di famiglia. L'81% di entrambe le coorti era di sesso femminile e l'età media 70 anni. Il periodo di follow up è stato in media di 4 anni e mezzo. Non sono emerse differenze tra le coorti in merito al rischio di cancro dell'esofago (hazard ratio aggiustato 1,07, limiti di confidenza al 95% da 0,77 a 1,49). Un aumento del rischio non è stato osservato nemmeno nei pazienti con un più elevato utilizzo di bifosfonati, né sono state riscontrate differenze in base al sesso del paziente, al tipo di bifosfonato usato (azotato o meno) e alla durata della terapia.

Considerazioni

In entrambi gli studi la diagnosi di cancro non era istologicamente definita, né sono state riportate informazioni sulla modalità di assunzione della terapia. Inoltre si deve considerare che entrambi gli studi hanno analizzato bifosfonati a somministrazione quotidiana e non settimanale come nell'attuale pratica clinica. Le differenze nei

risultati dei due studi potrebbero essere imputabili alla diversa durata dei periodi di follow up e alla diversa prevalenza di maschi e femmine nei due studi. Punti di forza dello studio di Green sono la dimensione del campione e un minor numero di dati persi. Inoltre il disegno osservazionale caso-controllo è ritenuto più indicato per studiare condizioni non frequenti come il cancro dell'esofago.

Spesso il lettore si deve confrontare con situazioni di questo tipo, nelle quali studi che trattano la stessa problematica giungono a conclusioni opposte. Innanzitutto è importante conoscere e riconoscere i tipi di studi clinici (studi controllati e randomizzati, studi osservazionali). La forza di una ricerca non dipende solo dal tipo di studio, ma anche e soprattutto dalla modalità di progettazione e conduzione dello stesso e di analisi statistica dei dati. E' quindi necessaria un'attenta lettura critica del testo scientifico anche con l'eventuale applicazione di strumenti analitici (per esempio STROBE³) che permettono una migliore interpretazione di tali studi, attività questa, purtroppo, non proprio facile e alla portata di ogni operatore sanitario.

Stefano Calabria, Andrea Dalbeni, Roberta Nuvolari

Medicina Interna C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Bibliografia

1. Brit Med J 2010;341:bmj.c4444. **CDI** □□□
2. JAMA 2010;304:657-63. **CDI** □□□
3. <http://www.strobe-statement.org/>

Convulsioni da carbapenemi

Tra gli antibiotici anche i carbapenemi, oltre ai betalattamici, possono indurre crisi convulsive. Una ricerca nelle principali banche dati della letteratura ha cercato di riunire i dati disponibili al riguardo.¹ Il potenziale epilettogeno sarebbe secondario al legame con i recettori del GABA.

Sono diverse le segnalazioni di casi di crisi convulsive associate alla somministrazione di imipenem-cilastatina, con frequenze va-

riabili dal 3% al 33%. Per meropenem, doripenem ed ertapenem il tasso di convulsioni sarebbe invece inferiore all'1%. Tra i fattori di rischio che possono facilitare l'insorgenza delle convulsioni dopo somministrazione di un carbapeneme ci sono le alte dosi, specie nei pazienti con insufficienza renale, le anomalie del sistema nervoso centrale e la storia di convulsioni.

Per il trattamento delle convulsioni associate a carbapenemi, anche se i dati al riguar-

do sono scarsi, si propende a usare le benzodiazepine, seguite da altri agenti che aumentano la trasmissione del GABA.

Occorre anche avere cautela nelle associazioni con alcuni antiepilettici, per esempio l'interazione farmacologica tra carbapenemi e acido valproico porta a una riduzione delle concentrazioni ematiche dell'antiepilettico, per cui la combinazione di questi farmaci andrebbe sempre evitata nei soggetti epilettici.

1. *Pharmacotherapy* 2011;31:408-23. **CDI** NS



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.

Inibitori di pompa ed eventi cardiovascolari

Nei pazienti infartuati trattati con acido acetilsalicilico l'uso concomitante degli inibitori di pompa si associa a un aumento degli eventi avversi cardiovascolari. L'importante segnalazione viene da uno studio retrospettivo danese su pazienti trattati con acido acetilsalicilico e sopravvissuti a un primo infarto. Il 16,9% dei pazienti (3.366 su 19.925) ha avuto un nuovo evento cardiovascolare maggiore nel periodo di osservazione e tra questi quelli che avevano ricevuto insieme la terapia antiaggregante e la terapia gastroprotettiva avevano un rischio maggiore di ricaduta (hazard ratio

1,46, $p < 0,001$). Tale incremento non si osservava invece nei soggetti trattati con anti H2. Finora si dibatteva sulle possibili interazioni negative tra inibitori di pompa e clopidogrel, ora lo studio danese avanza dubbi anche riguardo all'associazione degli inibitori di pompa con l'acido acetilsalicilico, d'altra parte recenti studi *ex vivo* avevano suggerito che gli inibitori di pompa possano ridurre l'efficacia antiaggregante dell'acido acetilsalicilico. Visto l'ampio uso di entrambi i farmaci, la cautela a questo punto è d'obbligo.

Brit Med J 2011;342:d2690. CDI □□□



Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Serena Belli** Servizio Genetica APSS Trentino, Dipartimento di laboratorio e **Marco Tuccori** Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro regionale toscano di farmacovigilanza

Topiramato: rischio di schisi orale negli esposti

Le crisi convulsive, se non opportunamente controllate, sono un fattore di rischio sia per la madre sia per il feto, aumentando il rischio di aborto e di malformazioni. Tuttavia, il trattamento con farmaci antiepilettici, soprattutto in politerapia, aumenta il rischio di malformazioni congenite maggiori dall'1-2% fino al 9-10%.¹

Questo argomento è già stato affrontato in precedenti numeri di *Focus*, ma la recente comunicazione della FDA (aprile 2011) sulla sicurezza d'uso del topiramato in gravidanza rinnova l'interesse.² L'FDA ha notificato un rischio aumentato di sviluppo di labio e/o palatoschisi nei bambini nati da donne trattate con topiramato durante la gravidanza. I dati del North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry hanno segnalato un aumento del rischio di schisi orale nei neonati esposti a topiramato in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza. La prevalenza di schisi orale era dell'1,4% in confronto a una prevalenza di 0,38-0,55% nei bambini esposti ad altri farmaci antiepilettici, e di 0,07% nei bambini nati da madri non affette da epilessia. Il rischio relativo di schisi orale nelle donne esposte a topiramato rispetto alle donne non trattate era 21,3. Anche i dati dello UK Epilepsy and Pregnancy Register hanno riportato un aumento del rischio di schisi orale (3,2%) tra i neonati esposti a topiramato in monoterapia, con un aumento di 16 volte del rischio rispetto a quello della popolazione generale (0,2%). A causa di questi nuovi dati, il topiramato è stato inserito dall'FDA nella categoria di rischio teratogeno dei farmaci "D" (prove di rischio fetale basate su dati provenienti da studi sull'uomo: i potenziali benefici derivanti dall'uso del farmaco in

gravidanza possono essere accettabili in alcune situazioni). Per le ragioni sopra esposte, i benefici e i rischi della prescrizione di topiramato a donne in età fertile devono essere attentamente soppesati, soprattutto per le pazienti con forme di epilessia meno gravi, valutando la possibilità di usare farmaci alternativi.

Se si decide di prescrivere il topiramato dovrebbe essere raccomandato l'uso di un contraccettivo efficace per le donne in età fertile, tenendo presente, quando si utilizza un contraccettivo estrogeno-progestinico, una interazione potenziale con diminuzione dell'efficacia contraccettiva.² L'FDA ha raccomandato alle donne in trattamento con il topiramato di informare immediatamente il medico curante qualora vogliano programmare una gravidanza o siano già incinte, e di non sospendere autonomamente l'assunzione e di valutare con il medico le possibili alternative terapeutiche.² Inoltre si raccomanda:

- nel caso in cui si assuma topiramato o altro farmaco antiepilettico o si sia già avuto un figlio con difetti del tubo neurale è indicato un dosaggio di 4 mg/die di acido folico almeno nel mese precedente il concepimento e per i primi tre mesi di gravidanza;³
- in donne epilettiche, che facciano o meno uso di farmaci, un accurato screening per la ricerca di malformazioni (ecografia morfologica in un Centro di II livello e amniocentesi);
- dosaggio ematico del farmaco ogni 30-40 giorni durante tutta la gravidanza.

È importante ricordare che il rischio di eventi convulsivi nella madre durante la gravidanza, e conseguentemente di aborto e/o malformazioni per il feto, si riduce notevolmente se almeno nei 12 mesi precedenti il concepimento la paziente è libera da convulsioni.⁴

Stefania Mantarro

Centro regionale toscano di farmacovigilanza, Università di Pisa

FOCUS STORY

- Antiepilettici sotto osservazione (*Focus*, Dicembre 2008)
- Antiepilettici in gravidanza: quali novità (*Focus*, Maggio 2007)
- Epilessia/Farmaci antiepilettici e gravidanza (*Focus*, Febbraio 2005)



Epistassi da non trascurare

Pietro Minuz, Francesca Paluani e Sara Bonafini

Medicina Interna C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

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

E' in atto, nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, uno studio osservazionale volto a rilevare nell'ambito del reparto di Medicina Interna C quale sia l'incidenza di eventi avversi e in quale misura questi siano riconducibili a errori nel trattamento farmacologico attraverso la revisione sistematica delle cartelle cliniche (vedi Focus, giugno 2010). Il caso seguente è stato osservato nel corso dello studio.

Lavinia ha 78 anni ed è in buone condizioni generali. Da alcuni mesi lamenta dispnea per sforzi modesti ed episodi di cardiopalmo di breve durata a risoluzione spontanea. L'aggravarsi di questi sintomi negli ultimi giorni spinge la donna a recarsi in Pronto soccorso, dove viene posta l'indicazione al ricovero, giustificato da un quadro di iniziale scompenso cardiaco e riscontro di fibrillazione atriale, non nota in precedenza.

Dall'anamnesi emergono: ipertensione arteriosa nota da alcuni anni, epatopatia cronica HBV-correlata, diagnosi di artrite reumatoide in trattamento da circa 10 anni con corticosteroidi, insufficienza renale cronica e, infine, diverticolosi del sigma.

Dopo terapia diuretica, si assiste al ripristino di un adeguato compenso cardiocircolatorio, con netto miglioramento della sintomatologia dispnoica e contestuale calo ponderale di circa 2 kg. Per quanto concerne il riscontro di fibrillazione atriale permanente, la cui insorgenza non è sicuramente databile, si imposta una terapia anticoagulante inizialmente con calciparina sottocute, cui segue dopo cinque giorni l'embricazione con warfarin, con monitoraggio quotidiano dei valori di PT-INR. Il quarto giorno di embricazione del warfarin, che corrisponde al primo giorno in cui la terapia anticoagulante orale risulta nel range terapeutico (PT 2,03 INR), si verificano due episodi di epistassi. Il primo a risoluzione spontanea in pochi minuti; il secondo, a distanza di alcune ore, necessita invece di posizionamento di tamponi imbevuti con acido tranexamico. Ai controlli successivi dell'emocromo non si rileva un'anemizzazione significativa.

La paziente viene dimessa dopo 5 giorni, nei quali prosegue solo la terapia anticoagulante orale, senza ulteriori episodi emorragici. Alla dimissione si consiglia stretto monitoraggio della terapia anticoagulante mediante ravvicinati controlli del PT-INR.

Fondamentale è il monitoraggio

Il caso clinico, non eclatante e fortunatamente a esito positivo, sottolinea il rischio emorragico associato all'uso dei farmaci antitrombotici. A ciò concorrono l'inibizione del processo coagulativo/trombotico di per sé, per cui il rischio emorragico è funzione dell'intensità del trattamento, le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica dei singoli principi attivi e le caratteristiche del soggetto trattato.

Nell'insieme i fenomeni emorragici si verificano nel 5-10% dei casi trattati con questi farmaci. Nel caso specifico non va dimenticata l'età della paziente. I soggetti anziani hanno non solo un maggior rischio di sviluppare una malattia tromboembolica sia arteriosa sia venosa, ma un contemporaneo aumento del rischio emorragico se trattati. Una storia di diatesi emorragica, recenti sanguinamenti o interventi chirurgici sono alcune delle condizioni di elevato rischio emorragico per le quali il monitoraggio deve essere intensivo o ci sono specifiche controindicazioni.

Il caso proposto fa riferimento a una donna anziana con fibrillazione atriale che ha sviluppato episodi emorragici dopo alcuni giorni di trattamento con eparina calcica, somministrata a dosi terapeutiche per la prevenzione dell'embolia cardiogena. Gli eventi emorragici si sono verificati nella fase di embricazione con il warfarin, farmaco con il quale era previsto la paziente fosse trattata in seguito. La condotta terapeutica appare corretta in riferimento alla condizione clinica, tuttavia il mancato monitoraggio non permette di definire l'adeguatezza della dose di eparina prescelta sia in relazione all'atteso effetto antitrombotico sia al rischio di sovradosaggio.

L'eparina calcica è costituita da mucopolisaccaridi di peso molecolare eterogeneo ottenuti con metodo estrattivo. Il legame a proteine plasmatiche, cellule endoteliali, piastrine e macrofagi contribuisce a determinare una cinetica variabi-

le e non lineare, condizionata in misura prevalente dalla rimozione del farmaco da parte di cellule endoteliali e macrofagi e in parte dall'escrezione renale. L'emivita dell'eparina calcica varia quindi in funzione della dose, con conseguente imprevedibilità dell'effetto terapeutico anche in uno stesso individuo.¹ Ciò rende necessario – come peraltro raccomandato dalle linee guida delle società scientifiche e dalla scheda tecnica del farmaco² – il monitoraggio di laboratorio mediante saggio del tempo di tromboplastina parziale (aPTT) quando si sia scelto di utilizzare dosi terapeutiche di eparina calcica. Il mancato monitoraggio può essere, quindi, un errore nel trattamento farmacologico.

Nel caso descritto il mancato monitoraggio potrebbe essere frutto della familiarità del medico prescrittore con il farmaco e dell'erronea considerazione che un tempo di picco ritardato e una differente modalità di somministrazione garantiscano all'eparina calcica un'efficacia e una tollerabilità comparabili o superiori a quelle dell'eparina sodica somministrata per via endovenosa. La sovrapposizione del warfarin all'eparina potrebbe aver determinato una parziale sovrastima dell'effetto *in vitro* del warfarin o, nel caso l'embricazione fosse stata protratta, un reale maggior rischio emorragico. Nell'insieme è opportuno confermare la raccomandazione di un attento monitoraggio, mediante saggio dell'aPTT come guida alla scelta della dose e come rassicurazione per il medico prescrittore nei confronti di un possibile fallimento terapeutico e delle complicanze emorragiche conseguenti alla somministrazione di eparina calcica, soprattutto quando siano somministrati insieme farmaci antiplastrinici o anticoagulanti orali.

Bibliografia

1. Chest 2008;133:141s-59s. CDI ■■■□
2. Chest 2008;133:546s-92s. CDI ■■■□



>> segue da pagina 1

reumatico può accettare un controllo del dolore meno che ottimale, ma non una riduzione della destrezza, mentre un altro paziente può preferire un controllo assoluto del dolore a spese del mantenimento della mobilità. Molti pazienti sono pronti ad accettare molto di più, in termini di rischio, rispetto ad altri, nella speranza che i benefici che si attendono possano essere ottenuti. Un esempio è la donna anziana che, sentendosi dire da un medico che occorre sospendere il farmaco che sta prendendo per la sua incontinenza urinaria, a causa del rischio di aritmia, gli risponde: "Caro il mio giovane signore, io preferirei morire domattina di un attacco di cuore che vivere un altro anno bagnandomi". E' giunto il tempo per un dialogo reale tra tutti quelli che possono trasformare la farmacovigilanza da un sistema per lo scambio di dati tra agenzie regolatorie e le aziende farmaceutiche in un sistema integrato di cura della salute, con risultati positivi sia per gli operatori sanitari sia per i pazienti.

La voce dei medici

I medici devono far sentire la propria voce e chiedere di avere a disposizione una formazione adeguata, tempo e risorse per migliorare la loro abilità nell'identificare gli effetti avversi dei farmaci – legati alle caratteristiche del farmaco o a effetti correlati al loro uso. Le interazioni tra farmaci, la sospettata resistenza agli antibiotici o la mancanza di efficacia o la comparsa di effetti inattesi dovuti a farmaci che non rispettano gli standard o sono contraffatti sono tutti pericoli per il paziente che devono essere riconosciuti e trattati quanto prima possibile.

Devono essere implementati sistemi che facilitino la segnalazione di reazioni avverse (e il loro *feedback*). Dove sono in uso le cartelle cliniche elettroniche può essere implementata di routine la possibilità di segnalare e sottoporre elettronicamente un report di segnalazione. Il doppio inserimento dei dati (in cartella e nel modulo di segnalazione) non è soltanto una perdita di tempo, è anche una possibi-

le fonte di errore e un insulto ai medici che lavorano duro e che hanno bisogno di dedicare più tempo, e non meno, ai propri pazienti.

Devi chiedere che il sistema di farmacovigilanza regionale e nazionale abbia un meccanismo di *feedback*, non solo per conoscere la ricezione della tua segnalazione, ma anche per fornirti informazioni di ritorno dalle fonti di conoscenza esistenti, dato per te importante anche per consentirti di prendere le migliori decisioni terapeutiche.

Chiedi che i fornitori dei sistemi di supporto alla prescrizione integrino sorgenti di dati rilevanti e mostrino l'informazione in modo che sia utile per te! Invece di una lista completa di ogni reazione avversa riportata per un farmaco particolare, non sarebbe meglio avere a disposizione una valutazione mirata del rischio basata sulle prove esistenti dal trattamento dei pazienti con malattia e caratteristiche simili a quelle della persona che ti siede di fronte? Questa non è fantascienza – le soluzioni di *information technology* per sostenere tale funzioni già esistono oggi – ma devono essere disponibili le risorse per l'implementazione di strumenti più sofisticati di supporto alla diagnosi. Ciò richiede non solo soldi, ma anche una volontà politica di investire in sistemi che non sono immediatamente costo-efficaci, ma che hanno la potenzialità di un guadagno a lungo termine sia in termini di riduzione dei costi sia, ancora più importante, per la sicurezza dei pazienti.

Parla agli amministratori e ai decisori politici. Ricorda loro che le reazioni avverse costano molti soldi e causano una notevole morbilità e mortalità.¹ Digli che la via migliore per avere dati di buona qualità e contenere il problema della scarsa segnalazione degli effetti avversi è fornirti le informazioni con le quali tu possa contribuire alla sicurezza del paziente nella tua area, nel tuo paese e nel mondo.

1. Council of Europe: Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. Expert Group on Safe Medication Practices (P-SP-PH/SAFE) (2006)

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)

CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XVII - n. 64, maggio 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. Magro⁴

A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni², U. Moretti⁴, AL. Rivolta², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto², L. Sportiello¹, M. Tuccori³, A. Vannacci³

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Toscana,

⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

C. Barbui², S. Belli², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴, M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari²

¹ Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata

e Università di Verona, ² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti

Editore: Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

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

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

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

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.