



# FOCUS



REGIONE DEL VENETO

## farmacovigilanza

► SETTEMBRE 2009 ◀

### Antipsicotici e schizofrenia: quale farmaco scegliere?

di Eleonora Esposito, Andrea Cipriani, Corrado Barbui  
Dipartimento di medicina e sanità pubblica,  
Sezione di psichiatria e psicologia clinica, Università di Verona

**D**urante gli ultimi 10-15 anni la commercializzazione degli antipsicotici di seconda generazione, chiamati anche atipici, ha ampliato le possibilità di trattamento della schizofrenia. Mentre gli studi clinici randomizzati e le revisioni sistematiche hanno dimostrato che la clozapina è più efficace degli antipsicotici di prima generazione, chiamati anche tipici, nei pazienti con schizofrenia resistente al trattamento è ancora aperto il dibattito sulla collocazione terapeutica degli altri antipsicotici atipici. Per capire meglio la collocazione clinica dei nuovi antipsicotici è stata condotta una metanalisi tra gli antipsicotici di seconda generazione (amisulpride, aripiprazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo, ziprasidone e zotepina) e quelli di prima generazione (l'aloiperidolo è stato il farmaco di confronto in 95 studi) ponendo particolare attenzione agli effetti avversi, che sono sempre un importante criterio da considerare nella scelta di un farmaco.<sup>1</sup> La metanalisi ha incluso 239 articoli per un totale di 21.533 pazienti.

Amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone hanno mostrato una maggiore efficacia degli antipsicotici tipici sia in termini di efficacia complessiva sia nel trattamento della sintomatologia. Al contrario, aripiprazolo, quetiapina, sertindolo, ziprasidone e zotepina non sono risultati più efficaci rispetto agli antipsicotici tipici. Per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute olanzapina, risperidone e sertindolo hanno dimostrato di essere significativamente migliori rispetto agli antipsicotici di prima generazione, mentre amisulpride, aripiprazolo e clozapina non hanno mostrato nessun vantaggio.

In termini di miglioramento della qualità di vita gli antipsicotici più efficaci erano amisulpride, clozapina e sertindolo.

>> segue a pagina 6

### Sommario

- 2 **Beta agonisti a lunga durata d'azione da evitare nei bambini con asma**
- 3 **Smart drug: il fenomeno delle droghe furbe preoccupa per la mancanza di norme**
- 4 **Inappropriati i consumi di ceftriaxone al Sud, con un'impennata delle reazioni avverse**
- 5 **I capelli di Marta, indomabili al pettine, nascondono uno strascico della terapia**

### Vigiliamo sulla farmacovigilanza

Più ombre che luci sulla nuova proposta di direttiva e regolamento della farmacovigilanza (scaricabile dal sito [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmacovigilance/en\\_summary\\_phvg.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmacovigilance/en_summary_phvg.pdf), con accesso verificato il 7 luglio 2009) che la Commissione europea ha pubblicato nel dicembre 2008, facendo seguito alla consultazione pubblica, aperta a commenti e proposte fino a marzo 2008.

Le perplessità espresse nel n. 52 del 2008 di *FOCUS* rimangono immutate e si conferma lo spostamento verso una farmacovigilanza dove l'industria è fortemente presente e i sistemi regolatori nazionali sempre più deboli.

Facciamo solo qualche esempio:

- viene potenziata la raccolta e l'analisi centralizzata delle segnalazioni a livello del database europeo Eudravigilance, non tenendo sufficientemente conto delle diversità di lingua e codifica nei diversi paesi. La capillarità dei sistemi nazionali dove esiste un rapporto di vicinanza, spesso anche di conoscenza, tra chi raccoglie e analizza il dato e il segnalatore permette una reale analisi del rapporto di causalità tra farmaco e reazione e una individuazione di segnali che probabilmente non emergerebbero con una semplice ricerca elettronica;
- gli operatori sanitari e i cittadini potranno segnalare (ahinoi!) anche all'industria. Le aziende inseriranno direttamente nel database europeo le segnalazioni ricevute e le autorità nazionali (o regionali) che volessero avere informazioni su queste dovranno richiederle all'azienda. Di conseguenza tutto il sistema della segnalazione spontanea potrebbe essere demandato all'industria;
- viene potenziato e allargato l'utilizzo del Risk Management Plan quale strumento di "protezione" da rischi potenziali (peraltro tutto da verificare);
- viene infine modificato l'articolo 67.4 della regolamentazione 726/2004 che stabilisce che le attività di farmacovigilanza degli stati membri devono ricevere fondi pubblici adeguati agli obiettivi previsti, inserendo la possibilità che le aziende contribuiscano a tali attività (solo economicamente?).

La Società dei bollettini indipendenti ISDB e altre organizzazioni indipendenti hanno espresso una posizione comune, fornendo alcune proposte per riportare la farmacovigilanza in un contesto di difesa della salute dei cittadini.

Il documento è disponibile all'indirizzo [http://www.isdbweb.org/pag/documents/PharmacovigilancePRMay2008\\_En\\_001.pdf](http://www.isdbweb.org/pag/documents/PharmacovigilancePRMay2008_En_001.pdf).



## Beta agonisti a lunga durata d'azione: il gioco vale la candela?

In età pediatrica l'uso di questi farmaci per l'asma non è indicato, e va anzi evitato se non come aggiunta ai corticosteroidi in caso ci sia una mancata risposta alla terapia in atto.

In un recente editoriale pubblicato sulle pagine del *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> Jeffrey Drazen e Paul O'Byrne riflettono sulla sicurezza dei farmaci beta agonisti a lunga durata d'azione rivolgendo la loro attenzione in particolare ai rischi per l'età infantile, commentando anche un articolo di prospettiva contenuto nello stesso numero della rivista.<sup>2</sup>

### La posizione dell'FDA

Nel dicembre 2008 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha ripreso in esame la sicurezza dei beta agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria sia negli adulti sia nei bambini.

Lo studio SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) era stato interrotto anzitempo per i gravi eventi avversi nei pazienti di colore e per la difficoltà nell'arruolamento.<sup>3</sup> I risultati pubblicati mostravano un rischio relativo elevato (4,37, estremamente significativo) di morte correlata all'asma nei pazienti a cui venivano somministrati i beta agonisti a lunga durata d'azione.

A seguito di questi risultati e di uno studio in fase 4 sul formoterolo, il Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee decise che i beta agonisti a lunga durata d'azione non andavano usati da soli, ma sia salmeterolo sia formoterolo potevano essere impiegati per il trattamento dell'asma insieme a un corticosteroide inalatorio.

Una metanalisi su 110 studi controllati e randomizzati condotta dai revisori dell'FDA sull'uso dei beta agonisti a lunga durata d'azione per l'asma, in una popolazione di 60.954 soggetti, l'11% dei quali adolescenti e il 6%

bambini, concludeva che vi era un maggior numero di morti per asma, intubazioni od ospedalizzazioni (esito composito) nel gruppo che usava i beta agonisti a lunga durata d'azione da soli rispetto al gruppo che non ne faceva uso. Inoltre il rischio aumentava sensibilmente al diminuire dell'età dei soggetti trattati. Non vi era, invece, una differenza statisticamente significativa se i farmaci beta agonisti a lunga durata d'azione erano usati insieme ai corticosteroidi inalatori.

### Le conclusioni degli autori

Alla luce di questi risultati, gli autori dell'editoriale invitano le autorità regolatorie a chiedere che venga condotto uno studio controllato nei bambini con numerosità adeguata per documentare i rischi e i benefici dei beta agonisti a lunga durata d'azione nel controllo dell'asma persistente sia da soli sia in associazione ai corticosteroidi inalatori. I benefici dei beta agonisti a lunga durata nel controllo dell'asma persistente, al momento attuale, non ne giustificano l'uso, se non nel fallimento dei corticosteroidi inalatori da soli a basso/medio dosaggio.

Le linee guida GINA<sup>4</sup>, peraltro scritte da autori non indenni da conflitti d'interesse, nel trattamento dell'asma persistente sotto i 12 anni prendono in considerazione l'uso dei beta agonisti a lunga durata d'azione solo per i bambini nei quali i sintomi non vengono controllati con i corticosteroidi inalatori a dosaggio medio o basso. Si ribadisce, inoltre, che i glucocorticoidi inalatori sono i farmaci più efficaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente a ogni livello di gravità.

### Che cosa fare in pratica

Nella pratica clinica, del resto, i bambini con asma persistente non controllata dai glucocorticoidi inalatori sono rari e il ricorso ai beta agonisti a lunga durata d'azione non pare giustificato se non per casistiche selezionate.

Va, inoltre, sottolineato che il proble-

ma principale nell'asma infantile (diagnosi possibile solo dopo i 5 anni d'età) è il monitoraggio della malattia basato sulla clinica, sulla funzionalità respiratoria e sulla qualità della vita del bambino.

Nei bambini con asma persistente non rispondente ai glucocorticoidi inalatori, è fondamentale il ruolo del pediatra di famiglia, in collaborazione con il centro specialistico, nel coinvolgimento del bambino e della famiglia per il monitoraggio dei sintomi e per l'ottimizzazione della terapia, sia dell'accesso acuto sia della fase di mantenimento.

In attesa di altri studi, i pediatri devono porre particolare attenzione all'uso dei beta agonisti a lunga durata d'azione nei bambini, a fronte dei possibili rischi, e va ribadita la non ammissibilità del ricorso ai beta agonisti a lunga durata d'azione da soli, come peraltro sottolineato dalle linee guida. La presenza in commercio di varie associazioni per via inalatoria di beta agonisti a lunga durata d'azione e glucocorticoidi non deve indurre il pediatra a saltare il necessario passaggio iniziale dell'uso del glucocorticoide da solo nella terapia di fondo, prima a basso dosaggio ed eventualmente poi a dosaggio superiore come raccomandato dalle linee guida.

Nell'asma infantile è di fondamentale importanza investire più attenzione e risorse nell'educazione e nel coinvolgimento del bambino e della famiglia nella gestione della malattia e nell'ottimizzazione della terapia che viene prescritta in quanto molti insuccessi terapeutici sono dovuti a sottostima dei sintomi o a cattiva esecuzione della terapia inalatoria indipendentemente dal farmaco usato.

**Michele Gangemi**  
pediatra di famiglia  
presidente ACP

### Bibliografia

1. N Engl J Med 2009;360:1671-2. CDI ■■■□
2. N Engl J Med 2009;360:1592-5. CDI ■■■□
3. Chest 2006;129:15-26. CDI ■■■■
4. www.ginasthma.com CDI ■■■□



### Prevenzione primaria senza farmaci

I risultati di un'importante meta-analisi suggeriscono cautela nell'uso di basse dosi di acido acetilsalicilico nella prevenzione primaria di eventi cardio e cerebrovascolari. Sono stati inclusi 6 studi controllati e randomizzati per un totale di 95.000 soggetti a basso rischio cardiovascolare. A fronte di una riduzione del 12% degli eventi vascolari gravi (0,51% per anno nei soggetti trattati rispetto a 0,57% nei controlli,  $p=0,0001$ ) si è avuto un incremento cospicuo delle emorragie gastrointestinali ed extracraniche (0,10% per anno rispetto a 0,07%,  $p<0,0001$ ). Inoltre l'acido

acetilsalicilico non proteggeva rispetto all'ictus, né riduceva la mortalità cardiovascolare.

Dati ben diversi da quelli in prevenzione secondaria (16 studi inclusi per un totale di 17.000 pazienti) con una riduzione degli eventi vascolari gravi (6,7% rispetto a 8,2% per anno,  $p<0,0001$ ) e una riduzione significativa anche dei casi di ictus (2,08% per anno rispetto a 2,54%).

Mentre si conferma l'efficacia della prevenzione con acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria, l'indicazione è di non ricorrere all'antiaggregante nella prevenzione primaria perché i rischi emorragici superano i benefici cardiovascolari.

*Lancet* 2009;373:1849-60. **CDI** ■■■□

### Non solo iride a bandiera

Gli effetti negativi sull'occhio della tamsulosina nei soggetti operati di cataratta potrebbero andare oltre a quelli finora noti (iride a bandiera) e per i quali l'AIFA nel 2006 aveva emanato una Nota informativa importante riportando che l'effetto sul tono dilatatorio dell'iride normale potrebbe indicare un effetto di classe.

Uno studio caso-controllo condotto su una coorte di 96.128 pazienti di età  $\geq 66$  anni sottoposti a intervento di cataratta tra il 2002 e il 2007 rileva che i pazienti esposti a tamsulosina nelle due settimane precedenti all'intervento avevano un rischio maggiore

(odds ratio 2,33, limiti di confidenza al 95% da 1,22 a 4,43) di gravi eventi avversi oftalmici: distacco di retina, perdita della lente o di un suo frammento, sospetta endoftalmite. Non sono invece emerse associazioni significative con esposizioni ad altri alfa bloccanti impiegati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. Nell'attesa di ulteriori dati, cautela vuole che si sospenda la tamsulosina almeno due settimane prima dell'intervento.

*JAMA* 2009;301:1991-6. **CDI** ■□□

#### FOCUS STORY

Tamsulosina e sindrome dell'iride a bandiera (FOCUS, febbraio 2006)



## Rubrica Fitovigilanza

a cura di **Anita Conforti**

Unità operativa di farmacologia medica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

### Smart drug: furbi o pericolosi?

Cresce in Italia il consumo di *smart drug*, letteralmente droghe furbe dal momento che, non rientrando nelle tabelle legislative che proibiscono l'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope, sono sostanze legali e in libera vendita. Gli *smart shop* esistono in diverse nazioni europee da circa una ventina d'anni e in Italia, dove il primo festeggia a Torino il decennale, sono oggi circa 150. In questi negozi si vendono prodotti di origine naturale e sintetica, ma anche prodotti destinati alla coltivazione di piante (soprattutto funghi e canapa) e accessori per l'assunzione di sostanze fumabili (cartine, filtri, pipe, vaporizzatori). I frequentatori degli *smart shop* (psiconauti amano definirsi) appartengono a varie categorie sociali: studenti in cerca di un aiuto per la preparazione degli esami, adulti soprattutto maschi che ricercano pillole per sostenere ritmi di lavoro sempre più serrati o dalle proprietà simil-viagra, giovani che usano *smart drug* per i loro presunti effetti psichedelici, o semplicemente per curiosità.

Infatti gli (o più frequentemente al femminile le) *smart drug* promettono di aumentare le potenzialità cerebrali, aumentare la capacità di concentrazione e apprendimento e la memoria, rallentare o addirittura prevenire l'invecchiamento del cervello. Certamente non sono bisogni nuovi, fin dall'antichità uno degli elementi comuni in molte culture anche distanti geograficamente è la ricerca da parte dell'uomo di sostanze capaci di aumentare la resistenza alla fatica e di dare sensazioni euforizzanti. Infatti negli *smart shop* si trovano, oltre a bevande energetiche o pastiglie che assicurano effetti eccitanti pur rimanendo nella legalità (caffè, ginseng, eccetera) anche molte piante psicoattive provenienti dal Sudamerica, dall'Africa equatoriale, dall'Indonesia, dall'Ucraina. Spesso le varie erbe

vengono vendute come "profumatori ambientali" o come "semi da collezione" ma gli psiconauti sanno bene che si possono fumare o masticare. Siamo al confine tra legalità e illegalità.

È storia recente quella della *Salvia divinorum*, una pianta regolarmente e legalmente venduta negli *smart shop* fino al 2004, il cui incremento nell'uso tra i frequentatori di tali negozi ha destato la preoccupazione delle autorità competenti. Dopo ricerche sugli effetti psicoattivi e allucinogeni della pianta, il suo principio attivo, la salvinorina A, è stato inserito nella tabella I dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90.

Non dimentichiamo infine che nell'ambito delle cosiddette droghe furbe sono promossi anche alcuni farmaci come metilfenidato o modafinil, da comprare in farmacia dietro ricetta medica o su internet, allo scopo di migliorare la concentrazione o i ritmi del sonno o ritardare l'invecchiamento.

"Qualcosa sicuramente su cui riflettere" scrive Steven Rose su *Lancet* "dal momento che l'industria farmaceutica corre in avanti e ciascuno di noi invecchia, prima impercettibilmente e in seguito con una velocità sempre crescente".

#### Per approfondire

1. *Lancet* 2008;372:198-9.

2. [www.iss.it/binary/ofad/cont/smart%20completo.1162288091.pdf](http://www.iss.it/binary/ofad/cont/smart%20completo.1162288091.pdf)





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.

### Alopecia da stronzio ranelato

Dal sistema di farmacovigilanza spagnolo giunge un segnale d'allarme sull'uso di stronzio ranelato, indicato per il trattamento dell'osteoporosi post menopausale, e l'insorgenza di alopecia.<sup>1</sup>

Da maggio 2005 a gennaio 2008 il sistema ha ricevuto 56 segnalazioni di reazioni avverse associate a stronzio ranelato di cui cinque (8,9%) riguardavano l'alopecia. Si tratta di donne di età compresa tra i 51 e i 74 anni che hanno avuto perdita di capelli dopo un periodo di trattamento molto variabile (da 1 a 45 giorni). Rispetto al numero totale di reazioni avverse giunte alla Rete spagnola dal 1982 a gennaio 2008 in donne in post menopausa i casi di alopecia corrispondono allo 0,5% (205, e 5 di questi sarebbero appunto associati allo stronzio ranelato).

In base alla sequenza temporale, al miglioramento avvenuto nella maggior parte dei casi dopo la sospensione della terapia e all'esclusione di altre possibili cause, gli autori sospettano ragionevolmente un nesso causale tra l'uso del farmaco e la perdita dei capelli. Essi richiamano l'attenzione sul fatto che anche nella Rete di farmacovigilanza britannica sono stati segnalati sette casi simili e invitano i medici a non sottovalutare una possibile insorgenza di alopecia in donne in trattamento con il farmaco. L'alopecia non è una reazione attesa per lo stronzio ranelato e al 31 dicembre 2008 nel database del GIF solamente un farmacista ha segnalato "capelli totalmente indeboliti" in una donna che ha assunto questo principio attivo per la cura dell'osteoporosi.

1. Brit Med J 2009;338:b1494 CDI □□□

### Questione di chewing gum

Nel mese di novembre 2008 un ragazzo di 13 anni (peso 45 kg, altezza 160 cm) è stato ricoverato al Pronto soccorso dell'Ospedale Monaldi di Napoli.<sup>1</sup> Il ragazzo era agitato e aggressivo, presentava dolori addominali, aumento della diuresi, disuria e formicolio alle gambe. Aveva una tachicardia sinusale (147 battiti al minuto), tachipnea (25 atti al minuto) e un aumento della pressione arteriosa (145/90 mm Hg). La radiografia del torace e gli esami di laboratorio, compresi quelli tossicologici (cocaina, eroina e amfetamine), erano normali. Non aveva storia di disturbi psichiatrici.

Che cosa era successo? Aveva masticato troppi chewing gum, per la precisione in 4 ore due pacchetti di gomme da masticare energizzate contenenti una dose complessiva di caffeina pari a 320 mg, l'equivalente di circa 10 tazze di tè, e altre quantità non specificate di guaranà, edulcoranti, gomma di acacia, acido citrico, acido malico, glicerolo, cera di carruba e coloranti alimentari. Si trattava di un'intossicazione da caffeina.

Come già denunciato nella Rubrica fitovigilanza di questo stesso numero (vedi pagina 3), l'uso di stimolanti va sempre tenuto in considerazione. Il rischio di intossicazione è elevato soprattutto nei bambini e nei ragazzi, data la loro inconsapevolezza sull'effetto della caffeina e l'assenza di restrizioni alla vendita di tali sostanze stimolanti.



1. Lancet 2009;373:1918.

## IL CASO CEFTRIAZONE

Dal primo gennaio alla fine di giugno di quest'anno nella banca dati della Rete nazionale di farmacovigilanza sono state inserite 109 segnalazioni di reazioni avverse da ceftriazone. Un dato decisamente elevato se confrontato con le 75 segnalazioni dello scorso anno nello stesso periodo. Si è avuto un incremento dei decessi, passati da due a quattro, e delle reazioni gravi, da 37 a 53, con un'alta percentuale di casi di shock anafilattico (14%). Questi dati sono in parte legati all'incremento generale del tasso di segnalazione italiano, quasi raddoppiato negli ultimi due anni, e in parte all'aumento negli ultimi anni delle prescrizioni del ceftriazone. Infatti dal 2001 al 2008 si è assistito a un notevole incremento, oltre il 75%, di prescrizione/consumo di ceftriazone anche legato al calo del prezzo per la decadenza del brevetto nel 2004 e per l'introduzione, quindi, sul mercato dei generici.

Il ceftriazone è un antibiotico betalattamico per uso sistemico ed è commercializzato in Italia solo in forma iniettiva e le indicazioni terapeutiche autorizzate sono: "... uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram negativi difficili o da flora mista con presenza di Gram negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi. Profilassi delle infezioni chirurgiche". Sembra chiaro che l'uso massiccio, nella medicina generale, sia poco compatibile con l'indicazione terapeutica. Inoltre, va sottolineato che i dati di consumo rilevano una fortissima variabilità regionale, con un utilizzo nelle regioni del Sud che è più del doppio di quelle del Nord, non giustificata da dati di diversa prevalenza delle malattie infettive. A conferma di ciò, sul *Bollettino di informazione sui farmaci* nel 2006 era comparsa una valutazione dell'AIFA sull'appropriatezza d'uso del ceftriazone basata sulle diagnosi indicate nelle segnalazioni di reazioni avverse. Era stato osservato che in quasi il 30% dei casi l'indicazione non era tra quelle autorizzate.<sup>1</sup>

Sia i dati di consumo sia le segnalazioni di reazioni avverse sembrano perciò suggerire un uso improprio del ceftriazone, con la conseguenza che si espongono inutilmente i pazienti al rischio di reazioni avverse gravi e fatali e all'insorgenza di resistenze batteriche.

1. BIF 2006;13(1):28-9.



# Gli indomabili capelli di Marta

di Serena Belli - Servizio genetica, Dipartimento di laboratorio, APSS Trento

e Silvia Mazzola - Dipartimento materno infantile e biologia-genetica, Sezione biologia e genetica, Università di Verona

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

I capelli di Marta, una bambina che ora ha sei anni, erano spuntati precocemente: ricci, scuri e folti. Dai nove fino ai 24 mesi, a causa di ripetute flogosi delle alte vie aeree con otite, alla bambina sono stati prescritti numerosi antibiotici: claritromicina, tobramicina, cefaclor, amoxicillina più acido clavulanico, cefuroxima e azitromicina, per un totale di nove cicli. Dai 24 ai 32 mesi, persistendo la sintomatologia, il pediatra ha fatto ripetere altri quattro cicli di amoxicillina più acido clavulanico.

Verso i 19 mesi di età (dieci mesi dopo l'inizio della prima terapia antibiotica) i capelli di Marta hanno iniziato a cadere, tanto che la madre, preoccupata, ha deciso per un taglio radicale nel tentativo di rinforzarli. I capelli successivamente ricresciuti si presentavano però secchi, fragili e più chiari ma, soprattutto, dritti e sparati in alto, indomabili al pettine (foto 1). Preoccupata, la madre ha portato Marta da un dermatologo che ha diagnosticato una sindrome su base genetica, la sindrome dei capelli impettinabili (Uncombable Hair Syndrome, UHS), inviando la piccola al nostro Servizio di genetica per avere una conferma del sospetto diagnostico. Abbiamo visitato Marta a 24 mesi, in effetti i capelli erano particolari e il sospetto diagnostico di UHS non era di facile esclusione. D'altra parte era particolare anche la terapia antibiotica somministrata, emersa in seguito a un'attenta anamnesi condotta con la madre. E' stata perciò messa in discussione la sindrome dei capelli impettinabili e considerata l'ipotesi alternativa di una reazione avversa a farmaci. Nell'ottica, quindi, di una diagnosi differenziale con una reazione avversa a farmaci è stata contattata l'Unità di farmacovigilanza dell'Università di Verona per verificare l'esistenza di segnalazioni riguardanti anomalie dei capelli secondarie all'assunzione di antibiotici. Pur non essendoci niente di sovrapponibile, nel database dell'OMS era segnalato un certo numero di casi con varie anomalie dei capelli (vedi Tabella).

Forti di queste indicazioni, veniva suggerito alla mamma di Marta di attendere prima di decidere se fare qualcosa. In effetti i capelli di Marta a 26 mesi, ulteriormente allungati, hanno assunto un aspetto peculiare: erano dritti e secchi alla estremità, mentre, vicino alla zona di ricrescita, avevano un aspetto simile a quelli dei primi mesi di vita. All'età di 32 mesi la bimba presentava capelli normali alla radice e alterati solamente in punta (foto 2) e dopo un paio di anni, finalmente, Marta poteva sfoggiare la sua bellissima chioma. Il rapido miglioramento dei capelli e la segnalazione di casi di anomalie del capello associate agli antibiotici hanno potuto rafforzare il nostro sospetto di reazione avversa da farmaci.



## Sindrome o reazione avversa?

La sindrome viene descritta per la prima volta come "capelli impettinabili" nel 1973<sup>1</sup> e come "capelli a fibre di vetro" lo stesso anno.<sup>2</sup> E' una condizione genetica rara con una ben definita anomalia strutturale del cuoio capelluto caratterizzata da capelli secchi, crespi, sollevati dalla testa e impossibili da pettinare, con un aspetto simile ai capelli delle bambole. Il colore è solitamente biondo-argento con una parvenza luccicante a causa della superficie appiattita che riflette le radiazioni luminose. Non si associa ad alcuna perdita o fragilità e i sintomi compaiono dai tre mesi ai 12 anni.<sup>3</sup> La sindrome viene anche chiamata "pili trianguli et canalicoli" poiché al microscopio elettronico il capello presenta una sezione triangolare o reniforme con scanalature longitudinali.<sup>4</sup> Non ci sono trattamenti efficaci,<sup>3</sup> anche se è stato riportato che integratori a base di biotina sono stati usati con successo in alcuni pazienti.<sup>5</sup> Solitamente dopo diversi anni si assiste a un miglioramento spontaneo della sindrome.<sup>6</sup> Ma veniamo al caso di Marta. Secondo i dati di letteratura,

alcune considerazioni sembrano rafforzare il sospetto di una reazione avversa a farmaci. Prima di tutto si è assistito a un miglioramento molto veloce dello stato di salute dei capelli della bambina (7 mesi). Inoltre i capelli di chi ha una sindrome UHS non tendono a cadere e non sono fragili. Un'analisi della remissione dei sintomi porta a escludere come causa l'amoxicillina più acido clavulanico, dato che proprio durante l'assunzione di questa combinazione la sintomatologia ha iniziato a risolversi, mentre non si possono escludere gli altri antibiotici utilizzati.

**Roberto Leone e Lara Magro**

Unità operativa di farmacologia medica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

### Bibliografia

1. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1973;80:111-2.
2. The First Human Hair Symposium. New York: Medcom Press 1973;103-7.
3. Eur J Med Gen 2007;50:309-14.
4. Pediatric Dermatol 2005;3:230-3.
5. J Am Acad Dermatol 1985;13: 97-102
6. Orphanet Encyclopedia, sep. 2003

Anomalia dei capelli associata all'uso di antibiotici	Amoxicillina più acido clavulanico	Azitromicina	Cefaclor	Cefuroxima	Claritromicina	Tobramicina
Cambiamento di colore	-	3	1	2	3	-
Disordini non specificati	-	2	-	2	-	-
Ipotricosi	8	2	10	6	27	3
Ipertricosi	-	-	2	-	-	-
Crescita anormale	1	1	-	-	-	-
Crescita azzerata	-	-	-	-	1	-
Consistenza anormale	1	-	1	1	4	-

Banca dati OMS (segnalazioni all'8 luglio 2009)

&gt;&gt; segue da pagina 1

Per quanto riguarda gli effetti avversi la valutazione è stata fatta in base alla classificazione degli antipsicotici di prima generazione in farmaci a elevata potenza (per esempio l'aloiperidolo) e a bassa potenza (per esempio la clorpromazina). Tutti gli antipsicotici di seconda generazione sono risultati associati a un minor numero di effetti collaterali extrapiramidali rispetto all'aloiperidolo; tuttavia solo clozapina, olanzapina e risperidone hanno mostrato un profilo migliore rispetto ai farmaci di prima generazione a bassa potenza. Amisulpride, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo e zotepina, a differenza di aripiprazolo e ziprasidone, sono stati associati a un significativo aumento del peso corporeo rispetto all'aloiperidolo. Non è emersa invece alcuna differenza significativa tra gli antipsicotici di seconda generazione e quelli di prima generazione a bassa potenza. Rispetto all'aloiperidolo, l'unico antipsicotico atipico caratterizzato da un effetto sedativo significativamente inferiore è risultato l'aripiprazolo, al contrario clozapina, quetiapina e zotepina hanno mostrato un effetto sedativo superiore. Rispetto agli antipsicotici di prima generazione a bassa potenza, solo la clozapina ha mostrato un effetto sedativo superiore.

### Quale farmaco scegliere

Per una corretta interpretazione dei risultati, è necessario sottolineare come il confronto tra le due classi di antipsicotici presenti un *bias* a favore degli antipsicotici di seconda ge-

nerazione: in particolare l'utilizzo dell'aloiperidolo come farmaco di confronto invece degli antipsicotici di prima generazione di media potenza, che verosimilmente hanno la stessa efficacia dell'aloiperidolo ma provocano con minore frequenza effetti avversi extrapiramidali. A supporto di questa affermazione ci sono i due studi, lo studio CATIE<sup>2</sup> e lo studio CUtLASS<sup>3</sup>, nei quali l'attenzione si focalizzava sull'efficacia clinica valutata in un contesto di cura molto vicino a quello dei nostri Servizi psichiatrici. Questi studi hanno rilevato come gli antipsicotici di prima generazione di media potenza potrebbero essere i più appropriati come termine di paragone per valutare l'effetto dei nuovi farmaci, in quanto inducono meno effetti extrapiramidali e non si assocerebbero ad aumento di peso e a sedazione.

In conclusione, nonostante la metanalisi suggerisca che alcuni antipsicotici atipici sono più efficaci dei tipici, singole sperimentazioni randomizzate, condotte in popolazioni di pazienti non selezionate, non confermano questi risultati. In termini pratici profilo di tollerabilità, sicurezza, proprietà farmacologiche, efficacia e costi sono i parametri per decidere quale farmaco sia più opportuno in ciascun caso.

### Bibliografia

1. Lancet 2009;373:31-41. **CDI** ■■■□
2. N Engl J Med 2005;353:1209-23. **CDI** ■■■■
3. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1079-86. **CDI** ■■■□

## LA POSIZIONE DELL'EMEA SU CLOPIDOGREL E INIBITORI DI POMPA

Nello scorso numero nella sezione "Segnali dal mondo" abbiamo trattato i possibili effetti dell'interazione tra il clopidogrel e gli inibitori di pompa protonica. A tal riguardo l'EMA in un recente comunicato stampa raccomanda che vengano incluse nelle schede tecniche di tutti i medicinali contenenti clopidogrel le informazioni che riguardano l'interazione con gli inibitori di pompa protonica, specificando che l'associazione dovrebbe essere evitata se non assolutamente necessaria. Riportiamo alcune righe del testo originale che riteniamo d'interesse per il lettore:

*"One possible explanation for this observation is that some PPIs prevent the conversion of clopidogrel into its biologically active form in the body, reducing the effectiveness of clopidogrel and increasing the risk of heart attack or other conditions involving harmful clotting (e.g. strokes). However, as different PPIs have*

*different capacity to affect the metabolism of clopidogrel and as the outcome studies have not fully reflected the different effect of PPIs on activation of clopidogrel, there may be more than one explanation for the effect of this class of medicines on clopidogrel".* Per la versione integrale (originale o tradotta) del comunicato rimandiamo ai siti:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>  
[http://www.agenziafarmaco.it/allegati/comunicato\\_emea\\_clo030609.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/comunicato_emea_clo030609.pdf)

### FOCUS STORY

Clopidogrel e inibitori di pompa: un'associazione da evitare? (FOCUS farmacovigilanza, giugno 2009)

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 XV - n. 57, settembre 2009

Periodico trimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Proprietà di: Azienda Ospedaliera di Verona e Università degli Studi di Verona

**Direttore responsabile:**

Giampaolo Velo

**Redazione:**

c/o Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e 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>

**Comitato di Redazione:**

V. Albanese<sup>2</sup>, C. Barbui<sup>3</sup>, O. Basadonna<sup>2</sup>, S. Belli<sup>3</sup>, F. Binetti<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>3</sup>, L. Carniel<sup>2</sup>, M. Celebrano<sup>4</sup>, O. Codella<sup>3</sup>, A. Conforti<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, F. Del Zotti<sup>4</sup>,

P. D'Incau<sup>1</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, P. Dri<sup>7</sup>, G. Dusi<sup>2</sup>, R. Fratton<sup>2</sup>, M. Gangemi<sup>5</sup>, F. Guerrini<sup>4</sup>, R. Leone<sup>1</sup>, L. Magro<sup>1</sup>, P. Minuz<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>1</sup>, S. Opri<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>3</sup>, F. Pinto<sup>3</sup>, M. Ragazzi<sup>2</sup>, R. Satolli<sup>7</sup>, M. Vezzani<sup>6</sup>, V. Visentin<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; <sup>2</sup> Farmacisti ASL o ospedalieri; <sup>3</sup> Medici universitari/ospedalieri;

<sup>4</sup> Medici di medicina generale; <sup>5</sup> Pediatra di famiglia; <sup>6</sup> Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; <sup>7</sup> Zadig

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

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

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

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