FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 1

FOCUS farmacovigilanza
REGIONE DEL VENETO
DICEMBRE 2009

La farmacovigilanza sui farmaci biologici

Gerald J Dal Pan
Direttore dell'Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration

Le opinioni espresse in questo articolo sono quelle dell'autore e non necessariamente quelle della FDA statunitense

Il termine "biologici" in medicina si riferisce a molti prodotti che possono includere sangue, componenti del sangue, vaccini, allergeni, proteine terapeutiche ricombinanti, cellule somatiche, terapia genica e tessuti. Gli agenti biologici possono essere cellule o tessuti oppure essere composti da proteine, carboidrati, acidi nucleici o una combinazione di questi. Questi prodotti possono essere estratti da una fonte biologica o essere prodotti con la biotecnologia. Al contrario i medicinali tradizionali, quelli che chiamiamo farmaci ("drugs" in inglese) sono sostanze non proteiche, organiche, piccole molecole, e sono di solito di sintesi chimica.

Questo articolo si concentra sulle considerazioni di farmacovigilanza specifiche per le proteine biologiche terapeutiche nella fase che segue la commercializzazione. La farmacovigilanza è importante per tutti i prodotti biologici; le proteine biologiche terapeutiche sono spesso prescritte nello stesso ambito in cui si prescrivono le piccole molecole per cui si può fare un confronto nel diverso approccio della farmacovigilanza tra i due tipi di farmaco. Vanno invece oltre lo scopo di questo articolo le attività di farmacovigilanza post approvazione che riguardano vaccini, sangue e componenti del sangue e altri prodotti biologici.

Negli ultimi due decenni e in particolare nell'ultima decade è molto cresciuta l'attenzione verso le proteine biologiche terapeutiche via via che ne sono state sviluppate nuove e che sono diventate disponibili per l'uso clinico. Come per tutti i farmaci, le proteine biologiche terapeutiche vengono sottoposte ai test pre approvazione. Occorre dimostrare l'efficacia del trattamento nella condizione voluta e caratterizzare il profilo di sicurezza del prodotto.

Come accade per i farmaci tradizionali, il profilo di sicurezza della proteine biologiche terapeutiche non è completamente conosciuto al momento dell'approvazione. E come per i farmaci tradizionali la maggior diffusione dell'uso di un prodotto porta al suo utilizzo in più popolazioni di soggetti clinicamente diverse rispetto a quelle dei trial clinici. Allo stesso modo l'uso più ampio può portare all'utilizzo di dosaggi differenti da quelli che erano stati studiati o al trattamento di condizioni non studiate prima, tra l'altro con la possibilità della somministrazione concomitante di molte altre medicine, situazione che non si verifica nei trial clinici. Ciò detto, ci sono comunque alcuni aspetti delle proteine biologiche terapeutiche che richiedono particolare attenzione per quanto riguarda il monitoraggio post approvazione. Una caratteristica importante dei prodotti a base di proteine biologiche terapeutiche è la loro capacità di indurre immunogenicità.[1] Sono molti i fattori che possono influenzare lo sviluppo di una risposta immune al prodotto somministrato: la struttura proteica, la glicosilazione, il tipo di formulazione e i prodotti di degradazione sono tutti fattori che possono contribuire a questo effetto e altrettanto possono fare il dosaggio, lo schema di trattamento, la via di somministrazione e l'uso concomitante di altri immunomodulatori. In alcuni casi lo sviluppo di una risposta immune alla proteina biologica terapeutica può ridurre l'efficacia della molecola con solo lievi effetti avversi. In altri casi invece la risposta immune può portare a effetti avversi gravi, talvolta fatali. Per esempio, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina nei pazienti che hanno ricevuto alcuni prodotti a base di eritropoietina ha condotto, in alcuni casi, allo sviluppo di un'aplasia pura della serie rossa.[2] Complicazioni possibili dei trattamenti con proteine biologiche terapeutiche sono anche le malattie da immunocomplessi, come glomerulonefriti, vasculiti e artrite. Quando i medici e gli esperti di farmacovigilanza esaminano gli eventi avversi gravi nei pazienti trattati con proteine biologiche terapeutiche occorre perciò considerare l'immunogenicità e le reazioni immunomediate come possibile causa. In aggiunta al fenomeno degli anticorpi leganti l'antigene, con le proteine biologiche terapeutiche a seguito dell'infusione si possono verificare reazioni anafilattiche (mediate dalle IgE) e reazioni anafilattoidi (non mediate dalle IgE). Poiché le manifestazioni di queste reazioni possono essere diverse e non specifiche rispetto al tempo di insorgenza, è importante che la revisione degli eventi avversi includa la ricerca di un ampio spettro di reazioni che potrebbero essere la manifestazione di una reazione all'infusione.

>> segue a pagina 6

Sommario

2 Glitazoni da usare con cautela nella cura del diabete di tipo 2
3 Meglio evitare i farmaci antinfluenzali in gravidanza
4 Pancreatite acuta e itraconazolo: un'associazione preoccupante
5 Le influenze sulla psiche degli inibitori di pompa

FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 2

Il ruolo dei glitazoni oggi, fra ombre e luci

Farmaci nati come innovatori in campo diabetologico, i glitazoni sono ora sotto l'occhio della farmacovigilanza per i segnali, ormai consolidati in letteratura, sul rischio di scompenso cardiaco e di fratture ossee.

A metà degli anni novanta l'introduzione nell'armamentario per trattare il diabete di tipo 2 dei tiazolidinedioni (ribattezzati poi glitazoni), agonisti del recettore del fattore di trascrizione nucleare PPAR-gamma, è stato accolto con entusiasmo per diversi motivi: sono farmaci insulinosensibilizzanti e quindi di particolare interesse in una patologia in cui l'insulinoresistenza è un fattore patogenetico rilevante dell'iperglicemia ma anche di altre alterazioni che contribuiscono ad aumentarne il rischio cardiovascolare; hanno un'azione prevalentemente periferica e sinergica con quella della metformina, che esplica i suoi effetti soprattutto a livello epatico; possono comunque essere un'alternativa alla metformina quando questa sia controindicata o poco tollerata. L'unico elemento disturbante (oltre al costo elevato dei farmaci) era rappresentato dal prezzo da pagare in termini di aumento ponderale, bilanciato però dal fatto che l'incremento del grasso sottocutaneo si accompagnava a una riduzione del grasso viscerale. La delusione legata al ritiro dal commercio del troglitazone, capostipite di questa classe, per la sua epatotossicità, è stata rapidamente superata dopo l'introduzione di due molecole prive di questo inconveniente, il rosiglitazone e il pioglitazone.

Il rischio cardiovascolare

Altre nubi si sono pian piano addensate sui glitazoni: le prove di un aumentato rischio di scompenso cardiaco, legato principalmente all'effetto di ritenzione idrica, e poi i risultati di una metanalisi che ha avanzato il dubbio di un aumento del rischio cardiovascolare con l'uso del rosiglitazone.[1] Anche se la metanalisi è stata discussa e questo aumento resta da confermare, il solo fatto che il dubbio sia stato posto ha avuto un effetto deleterio sull'immagine di una categoria di farmaci da cui ci si aspettava al contrario un effetto protettivo sul rischio cardiovascolare.
Un'analoga metanalisi relativa al pioglitazone è giunta successivamente a conclusioni più rassicuranti.[2] Questa possibile differenza rispetto al rosiglitazone è stata attribuita ai diversi effetti dei due farmaci sul profilo lipidico. Questi dati non hanno comunque diradato del tutto lo scetticismo ormai diffuso relativo al bilancio fra vantaggi e inconvenienti relativo a questa classe. I dubbi hanno portato a far scalare a opzione di terza scelta l'utilizzo dei glitazoni nella terapia del diabete di tipo 2 in una recente revisione della consensus ADA-EASD su questo argomento,[3] anche se le indicazioni di tale consensus sono tuttora oggetto di vivace dibattito.

Il rischio fratture

Un ulteriore elemento negativo è giunto dalle osservazioni relative a un possibile effetto negativo di questi farmaci a livello osseo.[4] Già gli studi preclinici avevano individuato un possibile rischio, mostrando che questi farmaci determinavano una ridotta differenziazione delle cellule mesenchimali totipotenti verso la linea osteblastica.
In seguito è stata osservata una riduzione della densità minerale ossea nei soggetti trattati. Studi osservazionali e poi studi controllati e randomizzati disegnati *ad hoc* hanno fornito ulteriori prove a supporto di questi timori. Una metanalisi ha riportato un raddoppio del rischio di fratture nelle donne, mentre negli uomini le prove restano ancora poco chiare.[5] Tale rischio appare legato alla durata dell'esposizione, senza chiare differenze fra i farmaci della classe.

Conclusioni

I glitazoni sono farmaci interessanti nella terapia del diabete tipo 2 ma il loro utilizzo va ponderato con attenzione, tenendo conto degli aspetti positivi e dei potenziali inconvenienti. I glitazoni hanno la capacità di ridurre i valori di HbA1c mediamente dell'1,5% circa e, a differenza di altri farmaci contro il diabete, il loro effetto sembra mantenersi nel tempo.
Nel complesso non ci sono al momento elementi che giustifichino concreti timori nell'utilizzo di questi farmaci, se non sono presenti controindicazioni definite, in particolare il rischio potenziale di scompenso cardiaco. Il rischio di fratture può essere un altro elemento di cautela.
Una risposta ad alcuni quesiti aperti può venire da uno studio controllato e randomizzato multicentrico tuttora in corso e finanziato dall'Agenzia italiana del farmaco (studio Tosca), disegnato per valutare il rischio cardiovascolare associato all'uso dei glitazoni in una popolazione di 5.000 diabetici.

Paolo Moghetti
Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona

Bibliografia

1. N Engl J Med 2007;356:2457-71. CDI ■■❐
2. JAMA 2007;298:1180-8. CDI ■■❐
3. Diabetologia 2009;52:17-30. CDI ■■❐
4. Drug Saf 2009;32:539-47. CDI ■■❐
5. CMAJ 2009;180:32-9. CDI ■■❐

FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 3

Terapia sostitutiva e tumore del polmone

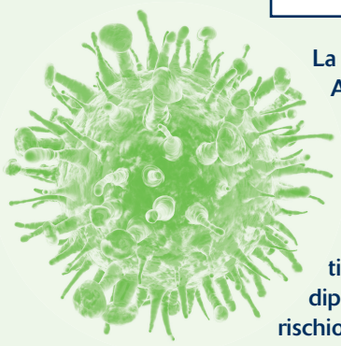
Dallo studio WHI sulla terapia ormonale sostitutiva in menopausa, interrotto anni fa per la chiara comparsa di un maggior rischio di cancro della mammella nelle donne trattate, viene ora, all'analisi del follow up successivo, la segnalazione che pur non aumentando la frequenza di cancro del polmone la terapia sostitutiva si associa a una maggior mortalità da questa neoplasia. Nelle oltre 16.000 donne divise fra trattate e controlli è emerso infatti una maggior mortalità nel primo gruppo (73 morti rispetto a 40, *hazard ratio* 0,71, limiti di confidenza al 95% da 1,16 a 2,52) per quanto riguarda il tumore del polmone non a piccole cellule, mentre non c'era alcuna associazione con il microcitoma polmonare. Secondo gli autori dello studio la terapia sostitutiva potrebbe stimolare la crescita di un tumore già presente al momento dell'inizio del trattamento.

Lancet 2009;DOI:10.1016/S0140-6736(09)61526-9. **CDI** ■■□

Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Serena Belli**
Servizio genetica APSS Trentino, Dipartimento di laboratorio

Val la pena di usare gli antivirali per l'influenza?



La pandemia influenzale da virus A/H1N1 sembra comportare un elevato rischio di complicazioni nella donna gravida, soprattutto nel corso del secondo, terzo trimestre di gestazione[1,2] e nelle quattro settimane successive al parto. Indipendentemente dal trimestre, il rischio maggiore è a carico delle donne con anamnesi positiva per patologie cardiache o polmonari croniche.[3]

Le indicazioni ministeriali, in linea con quelle internazionali, raccomandano l'uso di farmaci antivirali (oseltamivir per bocca; zanamivir per inalazione) durante la gravidanza o l'allattamento nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A (http://www.ministerosalute.it/). Nello stesso documento si fa presente che l'utilizzo dei farmaci antivirali in gravidanza deve essere limitato ai casi di donne che presentino malattie croniche preesistenti alla gravidanza nonché ai casi di malattia influenzale con decorso complicato. In queste circostanze il trattamento può essere effettuato anche nel primo trimestre, nel più breve tempo possibile dall'insorgere dei sintomi.

Le informazioni disponibili riguardo agli effetti fetali secondari a un'esposizione prenatale ai due antivirali indicati nel caso di influenza da virus A/H1N1 sono a oggi molto carenti. Sia per oseltamivir sia per zanamivir, gli studi preclinici hanno rilevato che livelli ematici superiori di 50-90 volte a quelli considerati efficaci nell'uomo possono essere tossici per la madre ma non causano malformazioni maggiori anche se, nel caso di oseltamivir, possono determinare alterazioni scheletriche lievi nel feto.[4] Studi eseguiti *ex vivo* su cellule placentari umane mostrano che l'oseltamivir viene metabolizzato quasi completamente già a livello placentare.[5] Per quanto riguarda zanamivir secondo uno studio di farmacocinetica del 1999 su volontari sani[6] solo il 10-20% della dose inalata è biodisponibile e il 90% della dose assorbita viene eliminata con le urine.

I due farmaci appartengono alla categoria C della FDA, in quanto non esistono studi clinici su donne in gravidanza.[7] In un lavoro del 2009[8] vengono riportati due piccoli gruppi di 61 e 90 donne esposte a oseltamivir (il primo gruppo in periodo imprecisato, il secondo nel primo trimestre). Tra le 61 donne vi sono stati un caso di trisomia 21 e un caso di anencefalia, mentre nel gruppo di 90 donne vi è stata una malformazione (1,1%), incidenza che rientra nel *range* di malformazioni maggiori che avvengono nella popolazione generale (1-3%). Riguardo a zanamivir, invece, lo studio riferisce di sole 4 donne (1 aborto spontaneo, 1 interruzione volontaria di gravidanza, 2 nati sani), ma ovviamente il numero è troppo piccolo per trarre una conclusione.

Un documento dell'EMEA del mese di luglio 2009 analizza il *database* della Roche che contiene i dati di 232 donne esposte a oseltamivir, 73% delle quali giapponesi, senza però precisare il trimestre di gravidanza. L'esito della gravidanza è conosciuto solo per la metà di queste (115 donne), tra cui 2 bambini prematuri e 10 con malformazioni anatomiche importanti. In tre di questi (2 casi di difetti al setto ventricolare e 1 di anoftalmo) l'esposizione di oseltamivir è avvenuta durante il periodo critico per il tipo di malformazione. L'EMEA conclude che non sembra che tale antivirale sia un rischio teratogeno reale, essendo i dati ritenuti insufficienti.[9] Tuttavia, a nostro avviso, tale scelta può sembrare sorprendente.

In considerazione del fatto che la embriogenesi è completa alla fine del primo trimestre di gravidanza e che la sindrome influenzale ha sintomi più gravi nel secondo, terzo trimestre e in donne con patologie croniche, si potrebbe ritenere accettabile la terapia con antivirali in questo periodo gestazionale. Teniamo però presente che l'efficacia di tali farmaci è modesta: se usati entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi sono in grado di ridurre la loro durata di circa 14 ore e quando usati come profilassi post esposizione sembrano ridurre del 7-10% il rischio di contrarre l'influenza rispetto ai non trattati. Sarà quindi il medico, dopo una valutazione individuale dei benefici e dei rischi, che deciderà se prescrivere o meno alla donna in gravidanza una terapia con tali farmaci.

Bibliografia

1. MMWR 2009;58:497-500.
2. Lancet 2009;374:451-8. **CDI** □□□
3. CMAJ 2007; 176:463-468. **CDI** □□□
4. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 7th edition, 2005.
5. Infect Dis Obstet Gynecol 2008;ID:927574.
6. Clin Pharmacokinet 1999;36:1-11. **CDI** ■■■
7. http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm (accesso verificato l'11/11/2009)
8. CMAJ 2009;181:55-8. **CDI** □□□
9. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf (accesso verificato l'11/11/2009)

FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 4

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.

Pancreatite da itraconazolo

Potrebbe esserci un legame tra l'uso di itraconazolo e l'insorgenza di pancreatite acuta. A lanciare l'allarme è il sistema di farmacovigilanza olandese che fino al 5 agosto del 2008 ha ricevuto 4 segnalazioni di pancreatite acuta associate all'uso orale di itraconazolo.[1] Si tratta di due donne (età media 58 anni) e due uomini (età media 35 anni, di cui un ragazzo di 15 anni). Da questi casi emerge un'ampia variabilità nel tempo d'insorgenza della reazione dall'inizio della terapia (da una settimana a sei mesi) con la completa guarigione solamente in un caso che ha avuto un *de-challenge* e *rechallenge* positivo. Un paziente ha sviluppato una pancreatite necrotizzante con esito fatale dopo sei settimane dall'inizio del trattamento, mentre gli altri due pazienti non erano ancora guariti al momento della segnalazione. Sebbene siano presenti alcuni fattori confondenti, come l'uso di altri farmaci concomitanti, la presenza di pancreatite acuta è stata sempre confermata da test diagnostici. Ulteriori fattori di rischio, come l'uso di alcol, sono stati esclusi dai segnalatori.

Anche i casi di pancreatite da itraconazolo presenti nel database dell'OMS (40 segnalazioni al 27 ottobre 2009) e di Eudravigilance (15 segnalazioni all'8 settembre 2008) sostengono questa associazione, peraltro non attesa. Da una ricerca in letteratura emerge un solo *case report* che riguarda uno dei casi segnalati al centro olandese.[2] A oggi i dati disponibili su questa relazione farmaco-evento sono ancora molto pochi. Ai medici, quindi, l'invito a non sottovalutare questa evenienza in pazienti in trattamento con itraconazolo e ai Centri di farmacovigilanza il compito di seguirla nel tempo.

1. http://www.lareb.nl/
2. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:1127-8.

Orlistat ed epatotossicità

L'FDA ad agosto di quest'anno ha iniziato una revisione riguardo alla sicurezza di orlistat, un farmaco contro l'obesità venduto negli Stati Uniti come OTC con il nome di Alli® (60 mg) e come farmaco da prescrizione con il nome di Xenical® (120 mg). Tra il 1999 e l'ottobre 2008, l'FDA ha ricevuto 32 segnalazioni di grave danno epatico, tra cui 6 casi di insufficienza epatica da orlistat. Ventisette pazienti sono stati ospedalizzati e i più comuni eventi avversi riportati sono stati ittero, debolezza e dolore addominale. A fine ottobre 2009 l'FDA non aveva ancora deciso alcuna azione regolatoria al riguardo.

All'inizio di quest'anno l'EMEA ha autorizzato la vendita di orlistat senza prescrizione medica, purché con dosaggio dimezzato. Questo è il primo farmaco per il trattamento dell'obesità a essere venduto in Europa senza ricetta medica. E da poco è entrato in commercio anche in Italia, non come OTC, ma come SOP con un dosaggio pari a 60 mg. Non tutti gli eventi avversi riportati nelle 32 segnalazioni sono indicati nella scheda tecnica e al 30 giugno 2009 il database del Gruppo interregionale di farmacovigilanza[1] conteneva 3 segnalazioni di reazioni avverse epatiche da orlistat. Oltre alla possibile epatotossicità emergono anche tutti i problemi dell'automedicazione e le perplessità sono tante. Non è pensabile che il paziente possa gestire da solo una condizione come l'obesità con l'aiuto di un farmaco, per non parlare di eventuali abusi molto pericolosi. E' auspicabile che i medici pongano una particolare attenzione al paziente in sovrappeso e che il farmacista lo possa consigliare nelle misure più appropriate. Ci auguriamo, infine, che la scelta della registrazione come SOP e non come OTC possa ridurre i rischi dell'automedicazione.

1. http://www.gruppogif.org/

L'anosmia da zinco

Lo scorso giugno l'FDA ha ingiunto alla Matrixx Initiatives di bloccare la vendita delle formulazioni intranasali del suo prodotto omeopatico contro il raffreddore, Zicam®, contenente zinco, poiché dalla loro introduzione sul mercato ha ricevuto oltre 130 segnalazioni di anosmia in soggetti che li avevano assunti.[1] Molte persone hanno riportato perdita dell'olfatto dopo la prima dose, altre dopo più dosi. L'FDA è cosciente del fatto che i danni potrebbero essere permanenti. L'anosmia è una condizione molto invalidante che può compromettere la qualità della vita. L'ente regolatorio d'oltreoceano ha inoltre invitato i consumatori a non usare più questi prodotti e ad avvisare prontamente il medico qualora abbiano esperienza di questi sintomi con qualsiasi altro spray nasale contenente zinco. Una raccomandazione valida anche per i cittadini italiani, dal momento che nel nostro paese, pur non essendo disponibile Zicam®, sono in commercio altri spray nasali contenenti zinco acquistabili senza prescrizione (accesso verificato il 2/10/2009).

1. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm167065.htm (accesso verificato l'11-11-2009)

Cittadini nella farmacovigilanza: l'esperienza olandese

In Olanda, come in Italia, è permessa la segnalazione di reazioni avverse da parte dei cittadini. In Olanda tutto è partito nel 2003 con un progetto pilota con una scheda rivolta ai consumatori e disponibile on line sul sito del Centro nazionale olandese di farmacovigilanza (www.lareb.nl). Sin dall'inizio la segnalazione è stata possibile solamente via web. Il progetto è stato pubblicizzato tramite i medici, le organizzazioni di cittadini e un programma televisivo. Per il Lareb introdurre i consumatori alla segnalazione spontanea significava aumentare la loro consapevolezza sulla sicurezza dei farmaci, tuttavia ciò che gli olandesi temevano era la qualità delle schede. Contro ogni aspettativa il primo anno il Centro ha ricevuto 276 segnalazioni in generale di buona qualità. Inoltre le schede erano molto dettagliate nelle informazioni cliniche fornite e nel 29% si trattava di casi gravi. Negli anni successivi le schede sono aumentate fino ad arrivare a 1.304 nel 2008 (27% del totale).

L'esperienza olandese è un esempio di come la segnalazione dei cittadini possa contribuire a migliorare il sistema di farmacovigilanza. L'anno prossimo partirà, infatti, uno studio pilota di promozione della segnalazione spontanea del cittadino nelle farmacie territoriali della Regione del Veneto. Il progetto è stato organizzato e verrà coordinato dall'Unità di farmacovigilanza del Coordinamento regionale sul farmaco. In Italia il tasso di segnalazione da cittadini è uno dei più bassi in Europa. Ci auguriamo che l'avvio di questo studio possa contribuire a una maggior sensibilizzazione del consumatore verso la segnalazione spontanea di reazioni avverse.

FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 5

Anna d'improvviso cambia umore

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

di Giuseppe Nastrini, medico di medicina generale, ULSS 16, Padova

Anna ha 36 anni e, considerata l'età, non è una paziente che frequenta molto il mio ambulatorio. Da circa un anno si è trasferita nel nostro piccolo paese. Ricordo che in sede di anamnesi al nostro primo incontro mi aveva subito colpito il suo atteggiamento solare e sorridente. In quell'occasione mi raccontò che tre anni prima aveva eseguito una gastroscopia perché soffriva di disturbi gastrici e che le era stata diagnosticata una malattia da reflusso gastroesofageo.

Ai primi di ottobre Anna si presenta nel mio ambulatorio riferendo di essersi recata pochi giorni prima al Pronto soccorso per la comparsa di un'importante epigastralgia associata a vomito conseguente all'assunzione di un analgesico antinfiammatorio per il controllo di un dolore mestruale. Poiché la paziente lamenta ancora nausea, inappetenza e dispepsia decido di intraprendere una terapia con lansoprazolo 30 mg alla sera per venti giorni e di fornire tutti i consigli di tipo comportamentale necessari per il controllo del reflusso gastroesofageo.

A distanza di una settimana Anna si ripresenta nel mio ambulatorio con un'espressione in viso diversa dal solito, comunicandomi di aver spontaneamente sospeso la terapia con il lansoprazolo dopo qualche giorno di assunzione. La donna racconta che immediatamente dopo l'inizio della terapia è diventata di umore depresso, il sonno è diventato irregolare e, cosa che le aveva dato più fastidio, è comparsa una marcata astenia e anedonia tanto da non provare più interesse per nulla. Anna dice che in passato non ha mai sofferto di depressione e che si è spaventata per ciò che è successo. Attribuendo al nuovo farmaco l'insorgenza di questi strani sintomi, la donna l'ha sospeso immediatamente tornando nel giro di pochi giorni la persona di sempre.

Mi accerto quindi immediatamente della normalizzazione del quadro psichiatrico della paziente e in effetti, dopo un'accurata visita, non riscontro né variazioni del tono dell'umore né la presenza di anedonia. Al termine della visita cambio la terapia, ricorrendo ad antiacidi tradizionali e ancora oggi, a distanza di tempo, devo dire che non mi fido di prescrivere ad Anna un altro inibitore di pompa.

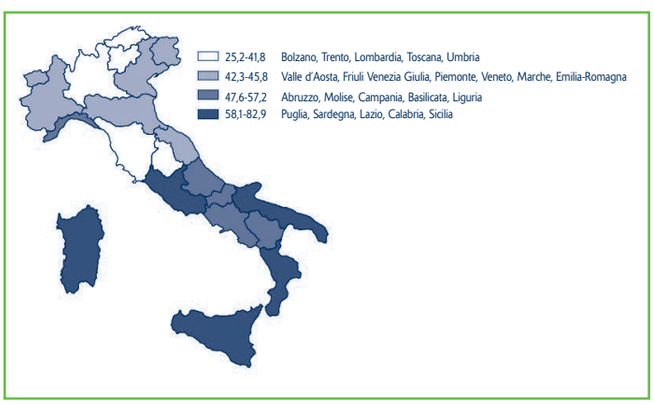
Inibitori di pompa sulla psiche

Nel 2008 in Italia gli inibitori di pompa protonica, che comprendono omeprazolo, esomeprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo e lansoprazolo, hanno rappresentato la quarta categoria di farmaci maggiormente prescritta a carico del SSN (976 milioni di dosi).[1] L'associazione tra inibitori di pompa protonica e la comparsa di gravi disturbi psichiatrici, quali depressione e allucinazioni, è emersa solo nella fase di sorveglianza *post marketing* ed è attualmente sostenuta dalla pubblicazione di alcuni *case report* riferiti soprattutto a pazienti anziani con alterazioni epatiche o renali.[2]

Non è ancora ben chiaro il meccanismo responsabile di queste rare reazioni avverse anche se recenti studi ipotizzano un'associazione tra l'ipergastrinemia indotta dagli inibitori di pompa protonica e l'attivazione di recettori del *gastrin releasing peptide* (GRP), localizzati a livello dell'ippocampo e dell'amigdala.[3]

Dall'analisi annuale della banca dati del Gruppo interregionale di farmacovigilanza (http://www.gruppogif.org/) nel 2008 è emerso come segnale l'associazione tra inibitori di pompa protonica e reazioni psichiatriche. Al 31 dicembre 2008 il database conteneva 71 segnalazioni di reazioni avverse psichiatriche da inibitori di pompa protonica, tra cui alcuni casi di depressione attesa: 1 da lansoprazolo, 2 da esomeprazolo, e 2 da pantoprazolo (dati invariati al 30 giugno 2009). Un caso molto simile a quello riportato si è verificato in un uomo di 46 anni che ha assunto lansoprazolo (30 mg/die) per 9 giorni e che dopo 3 giorni di terapia ha sviluppato una depressione risoltasi completamente dopo la sospensione.

Come nel caso di Anna, sia i casi del Gruppo interregionale di farmacovigilanza sia quelli aneddotici descritti in letteratura indicano che i sintomi a carico del sistema nervoso centrale indotti dagli inibitori di pompa protonica possono comparire improvvisamente anche in soggetti con anamnesi psichiatrica negativa e, generalmente, non necessitano di psicofarmaci in quanto rapidamente reversibili, nella quasi totalità dei casi, alla sospensione della terapia. In uno studio di coorte del 2000[4] che ha valutato gli eventi avversi di omeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo nella medicina generale in Inghilterra, il lansoprazolo è stato associato a un tasso significativamente più elevato di depressione (*rate ratio*: 1,64, limiti di confidenza al 95% da 1,24 a 2,19, p<0,01) rispetto all'omeprazolo. Che possa essere questo un nuovo segnale?



Antiacidi e antiulcera, consumo territoriale 2008 (DDD/1.000 abitanti/die). Fonte OsMed

Umberto Gallo
Dipartimento assistenza farmaceutica territoriale, ULSS 16, Padova
Lara Magro
Unità operativa di farmacologia medica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

Bibliografia
1. L'uso dei farmaci in Italia: rapporto nazionale OsMed anno 2008 (http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_2008.pdf)
2. Reazioni 2009;11:7.
3. Ann Pharmacother 2007;41:1315-7.
4. Br J Clin Pharmacol 2000;50:366-72. **CDI** ❐❐❐

FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 6

>> segue da pagina 1

Molti dei prodotti a base di proteine biologiche terapeutiche sono immunosoppressori o immunomodulatori e il meccanismo specifico di tale azione può variare da una molecola all'altra. Quando si somministra un farmaco con queste caratteristiche occorre avere presente il rischio di infezioni opportunistiche e tumori che sono un'ulteriore sfida per i sistemi di farmacovigilanza. Mentre infatti i sistemi di segnalazione passiva spontanea degli eventi avversi sono efficaci per riconoscere gli eventi avversi che si verificano dopo poco tempo dal trattamento con un farmaco, essi di solito non sono adeguati per rilevare gli eventi avversi che si verificano da mesi ad anni dopo l'inizio del trattamento. E' per questo motivo che quando si fa una revisione sulle segnalazione di infezioni opportunistiche o tumori è importante risalire al trattamento effettuato e ai tempi di ogni farmaco potenzialmente immunosoppressore che il paziente ha fatto o sta facendo. Inoltre è importante conoscere la dose cumulativa di farmaco ricevuta dal paziente. Il tempo di comparsa clinica di un'infezione opportunistica o di un tumore può variare molto da farmaco a farmaco e può anche essere diverso tra paziente e paziente trattati con lo stesso farmaco.
Poiché le segnalazioni spontanee non consentono una valutazione completa sugli esiti delle infezioni opportunistiche nella popolazione dei pazienti trattati con agenti immunosoppressori, altri metodi, come i registri che seguono nel tempo i pazienti trattati con immunosoppressori, possono fornire informazioni utili sulla frequenza e l'evoluzione di questi esiti. Inoltre i registri (in Italia è per esempio attivo quello di Psocare, ndr) possono aiutare a gettar luce se un processo opportunistico può verificarsi in monoterapia, oppure se si verifica più spesso quando il prodotto è usato insieme ad altri farmaci immunosoppressori.
I prodotti biologici si associano più spesso a eventi avversi rispetto alle piccole molecole? La risposta non è certa, ma una recente pubblicazione sulle azioni regolatorie legate alla sicurezza per i biologici negli Stati Uniti e in Europa ha esaminato la questione.[3] I ricercatori hanno trovato che la probabilità di un'azione regolatoria al riguardo era del 14% a tre anni dall'approvazione e del 29% a dieci anni dalla stessa. Nella maggior parte dei casi le azioni regolatorie si riferivano a reazioni locali nel sito di infusione, a infezioni, tumori e disturbi del sistema immunitario. Dopo dieci anni, il 17% dei prodotti ha ricevuto un "boxed warning" da inserire nella scheda tecnica del prodotto. Gli autori sottolineano che Lasser e colleghi[4] hanno trovato una probabilità del 10% per un farmaco di ricevere a dieci anni un "boxed warning". Sulla base dei risultati del loro studio e di quelli di Lasser e colleghi, i ricercatori concludono che i prodotti biologici hanno una maggiore probabilità di ricevere un "boxed warning" rispetto agli altri farmaci.
In sintesi, le proteine biologiche terapeutiche richiedono un attento monitoraggio post approvazione, con particolare attenzione agli eventi avversi immunomediati, alle reazioni di infusione e, per gli agenti immunomodulatori, una stretta sorveglianza per le infezioni opportunistiche e i tumori.

LEUCOENCEFALOPATIA E BIOLOGICI

Il 19 febbraio scorso l'Agenzia europea dei medicinali ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Raptiva® (efalizumab) conseguente alla segnalazione di tre casi confermati di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e di altri reazioni gravi, quali la sindrome di Guillan-Barrè, la sindrome di Miller-Fisher, encefaliti, encefalopatia, meningite, sepsi e infezioni opportunistiche. Questi non sono stati i primi casi di PML da farmaci biologici. Secondo due note informative AIFA del 2008 sono stati notificati a livello mondiale almeno 76 casi da rituximab e a livello europeo almeno 2 casi da natalizumab, il farmaco che proprio negli Stati Uniti è stato ritirato dal mercato dopo solo 4 mesi dalla commercializzazione a seguito dell'insorgenza di 3 casi di PML e reintrodotto successivamente con restrizioni d'uso. Per quanto riguarda la situazione italiana la banca dati AIFA conteneva al 3 novembre scorso 5 segnalazioni di PML da rituximab. La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una rara e progressiva malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale che generalmente porta a morte o a grave disabilità e che si manifesta tipicamente in pazienti immunocompromessi. Occorre sottolineare ai medici l'importanza di una continua e attenta valutazione dei pazienti in trattamento con questi farmaci al fine di individuare il più precocemente possibile eventuali segni o sintomi neurologici indicativi di PML, così come l'importanza della segnalazione di tali gravi eventi.

Bibliografia
1. Dev Biol 2003;112:3-11.
2. N Engl J Med 2004;351:1403-8. **CDI** ■■❐
3. JAMA 2008;300:1887-96. **CDI** ■■❐
4. JAMA 2002;287:2215-20. **CDI** ❐❐❐

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. 58, dicembre 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[2], C. Barbui[3], O. Basadonna[2], S. Belli[3], F. Binetti[2], D. Busetto[3], M. Celebrano[4], O. Codella[3], A. Conforti[1], D. Costantini[1], F. Del Zotti[4], P. D'Incau[1], M. Donati[1], P. Dri[7], G. Dusi[2], R. Fratton[2], M. Gangemi[5], F. Guerrini[4], R. Leone[1], L. Magro[1], P. Minuz[3], U. Moretti[1], S. Opri[1], L. Pellizzari[3], R. Satolli[7], M. Vezzani[6], V. Visentin[6]
[1] Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; [2] Farmacisti ASL o ospedalieri; [3] Medici universitari/ospedalieri; [4] Medici di medicina generale; [5] Pediatra di famiglia; [6] Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; [7] Zadig
Editore: Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: 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.

FOCUS farmacovigilanza

REGIONE DEL VENETO

Questionario per valutare la soddisfazione dei lettori

Gentile lettrice/lettore,
il comitato di redazione intende svolgere un'indagine per conoscere la soddisfazione dei propri lettori riguardo FOCUS *farmacovigilanza*. Le chiediamo, quindi, di rispondere a questo questionario, inviandolo al proprio Servizio Farmaceutico o alla redazione per posta o via fax (045/8124876). Il questionario può essere compilato anche via web all'indirizzo: http://www.sfm.univr.it/it/Focus/index.htm

Grazie per la Sua disponibilità

1. Quale è o in quale ambito svolge la Sua professione?

- ❑ Medico Ospedaliero
- ❑ Medico Universitario
- ❑ Medico di Medicina Generale
- ❑ Pediatra ospedaliero
- ❑ Pediatra di libera scelta
- ❑ Farmacista privato
- ❑ Farmacista ASL/Ospedale
- ❑ Infermiere
- ❑ Industria Farmaceutica
- ❑ Altro . . . . . .

2. Ha ricevuto tutti i numeri nell'ultimo anno (4/anno)? ❑ Sì ❑ No

3. Sotto che forma legge solitamente il bollettino? ❑ cartacea ❑ web

4. Mediamente quanti numeri legge?

❑ Tutti ❑ Qualcuno
❑ Quasi tutti ❑ Nessuno

5. Le piace la grafica del bollettino? ❑ Sì ❑ No
Se no, per quale motivo:
(specificare) . . . . . .
. . . . . .

6. Ha mai visitato il sito web? ❑ Sì ❑ No

7. Suggerimenti per migliorare il sito internet (newsletter, forum)
(specificare) . . . . . .
. . . . . .

8. In generale qual è il Suo gradimento del bollettino? ❑ Alto ❑ Medio ❑ Basso

9. Indichi l'ordine di gradimento delle seguenti sezioni (1=più basso; 7= più alto)

Articolo di prima pagina	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑
Dalla letteratura	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑
Rubrica fitovigilanza	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑
Rubrica farmaci e gravidanza	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑
Segnali dal mondo	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑
Case - report	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑
Lettera alla redazione	1 ❑ 2 ❑ 3 ❑ 4 ❑ 5 ❑ 6 ❑ 7 ❑

➜

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

FF_n.4-2009:FF progetto 30-11-2009 13:55 Pagina 8

FOCUS farmacovigilanza

REGIONE DEL VENETO

10. Ritiene interessante la pubblicazione di articoli sulle seguenti tematiche?

- segnalazione spontanea	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- profilo di sicurezza di classi di farmaci/singoli principi attivi largamente utilizzati	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- temi di interesse generale affrontati da esperti internazionali	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- farmaci e bambini	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- farmaci e anziani	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- reazioni avverse di farmaci nuovi	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- vaccini	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla
- appraisal di RCT di particolare interesse clinico	❑ Molto	❑ Poco
	❑ Abbastanza	❑ Per nulla

11. Suggerimenti per migliorare i contenuti (specificare) . . . . . .

12. Proposte di nuovi argomenti da trattare sul bollettino (specificare) . . . . . .

13. Lo trova utile per la Sua professione? ❑ Molto utile ❑ Poco utile ❑ Abbastanza utile ❑ Inutile

14. Crede che il bollettino offra un'informazione indipendente? ❑ Molto ❑ Poco ❑ Abbastanza ❑ Per nulla

15. Ritiene utile che il bollettino indichi i conflitti di interesse delle principali fonti di letteratura? ❑ Sì ❑ No

16. Avrebbe interesse a un programma di formazione a distanza con crediti ECM centrato su Focus *farmacovigilanza*? ❑ Sì ❑ No

Suggerimenti e critiche: (specificare) . . . . . .

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