



FOCUS



REGIONE DEL VENETO

farmacovigilanza

► DICEMBRE 2010 ◀

Reazioni avverse da farmaco ritardate: ingannevoli e potenzialmente mortali

JM Ritter, professore emerito di farmacologia clinica, Dipartimento di farmacologia clinica, St Thomas Hospital, Londra
Chairman del British Journal of Clinical Pharmacology

Introduzione

La farmacovigilanza ha acquisito notevole importanza in Europa dopo la catastrofe della talidomide. Negli anni cinquanta i barbiturici erano comunemente usati come ipnoinducenti e, a causa del loro ristretto margine di sicurezza, si associavano a un'alta mortalità in caso di sovradosaggio – un effetto avverso di tipo A secondo la classificazione di Rawlins e Thomson¹ consistente in un danno immediato, con possibile mortalità, determinato da una combinazione di tossicologia, dose e suscettibilità individuale.² Si pensava che la talidomide causasse una minore depressione cardio-respiratoria rispetto ai barbiturici ai dosaggi ipnoinducenti, tanto che nel 1957 venne introdotta sul mercato come “il sonnifero sicuro”. I suoi effetti sullo sviluppo fetale inattesi e non correlati al meccanismo d'azione causarono una epidemia “ritardata” di focomelia nei neonati. Nonostante la focomelia fosse immediatamente apprezzabile alla nascita e comparisse quasi nel 100% delle gravidanze con esposizione al farmaco nelle fasi critiche della gestazione, il nesso tra talidomide e focomelia usata durante la gravidanza venne riconosciuto solo nel 1961. Nel momento in cui il farmaco venne ritirato dal commercio verso la fine di quello stesso anno erano già nati circa 10.000 bambini con questo difetto.

L'esposizione del feto al dietilstilbestrolo durante la gravidanza (nel tentativo fatto con buone intenzioni, ma sbagliato, di prevenire un aborto) è stata collegata a un raro tumore durante la vita adulta, l'adenocarcinoma della vagina, nelle figlie di donne trattate, vale a dire circa vent'anni dopo l'esposizione al farmaco in utero. Questo accadimento ha fatto nascere una domanda: se tale terapia avesse causato un aumento nell'incidenza di tumori comuni (come il cancro

della mammella o del colon), piuttosto che di un tumore tanto raro, si sarebbe potuto riconoscere anche in questo caso il legame causale?

Se infatti un effetto avverso è interpretato scorrettamente come un evento naturale è poi molto difficile provare un legame causale. Anche qualora ci siano prove da studi controllati e randomizzati che indichino in maniera convincente questa connessione, è difficile nel singolo caso attribuire un evento avverso al farmaco piuttosto che a una malattia preesistente e non ancora riconosciuta, con implicazioni medico-legali nell'attribuire responsabilità o nel decidere riguardo a possibili risarcimenti.

Ci sono diversi esempi di danni da farmaci ritardati e non così scontati, quali il danno cardiovascolare da rosigitazione (a fronte di un apparente effetto favorevole sull'emoglobina glicosilata), che ha portato l'EMA a sospendere l'autorizzazione alle vendite di tutti i farmaci contenenti rosigitazione in Europa, oppure i rischi cardiovascolari della sibutramina che superano i benefici legati alla perdita di peso.

O ancora si può considerare l'esempio degli inibitori della ciclossigenasi³ i cui gravi effetti avversi ritardati, sotto forma di infarto del miocardio, sono plausibilmente ancora poco noti. Il riconoscimento diffuso di eventi avversi gravi ritardati (come quelli sopra riportati) che si manifestano come aumento nell'incidenza di malattie comuni potrà senza dubbio influenzare le richieste regolatorie in termini di realizzazione di studi clinici di adeguata potenza statistica per stabilire il rapporto rischio-beneficio, ma nell'attesa i medici prescrittori sono lasciati in una considerevole incertezza sui consigli da dare ai loro pazienti. Lo stesso tipo di asimmetria (la moltiplicazione di un rischio ampio per un fattore “x” causa più eventi della riduzione di eventi causata dalla divisione per “x”) si applica quando sono prescritti ad ampie popolazioni di pazienti ad alto rischio altri farmaci che possono ulteriormente aumentare le malattie cardiovascolari.

Inibitori della ciclossigenasi e infarto del miocardio: primo non fare danni

I FANS sono fra i farmaci più prescritti al mondo. Il loro effetto principale è l'inibizione della ciclossigenasi (COX).⁴ Lo spettro di attività dei vari FANS dipende dalla dose e dalla selettività per COX-1 o COX-2. Gli inibitori selettivi della COX-1 inibiscono la sintesi plastrinica di trombano A₂

>> segue a pagina 6

Sommario

- 2 Sodio e potassio alterati dai farmaci
- 3 I risultati del questionario su FOCUS
- 4 Erbe e squilibri elettrolitici
- 5 Convulsioni febbrili post vaccino



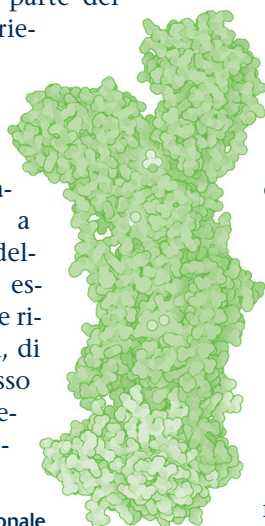
Gli alti e bassi di sodio e potassio dovuti ai farmaci

Gli squilibri elettrolitici sono frequenti e spesso dovuti a farmaci: è importante riconoscerli per modificare la terapia di conseguenza

Le alterazioni della sodiemia e della potassiemia sono di frequente riscontro nella pratica clinica, manifestandosi in condizioni cliniche molto comuni quali lo scompenso cardiaco e la cirrosi epatica, nelle quali sono quindi in una certa misura "attese" dal curante. Tuttavia squilibri elettrolitici possono manifestarsi frequentemente anche come conseguenza della somministrazione di farmaci con i quali il medico ha consuetudine quotidiana, come diuretici, ACE inibitori, inibitori del recettore dell'angiotensina o antibiotici (per esempio le penicilline), la qual cosa favorisce una sostanziale sottostima del problema.

Cosa dice la letteratura

In uno studio condotto nel Regno Unito mediante l'uso di registri elettronici e relativo a pazienti seguiti dai medici di medicina generale è emerso che i diuretici tiazidici (primi farmaci quanto a numero di prescrizioni) erano responsabili di disionia nel 20,6% di quanti erano stati sottoposti al controllo dei valori degli elettroliti plasmatici.¹ Nella maggior parte dei casi si trattava di iponatriemia (13,7%). In molti casi questa era lieve e distribuita in modo diseguale nella popolazione, cosicché il valore medio era sovrapponibile a quello osservato prima dell'inizio del trattamento, essendo più frequentemente rilevata in soggetti anziani, di sesso femminile e di basso peso corporeo. Meno frequente era l'ipopotassiemia



Ricostruzione tridimensionale della pompa sodio-potassio a livello della membrana cellulare

(8,5%), osservata soprattutto in associazione con l'uso di tiazidici alle dosi più alte.

Analisi condotte nell'ambito di reparti di terapia intensiva convergono nell'indicare alterazioni della concentrazione plasmatica del sodio e del potassio come le più comuni reazioni avverse da farmaco e indicano nei diuretici la prima causa di squilibri elettrolitici.² L'iponatriemia era il disturbo elettrolitico più comune in ambito ospedaliero (11-24% dei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva) e si associava a un aumento della mortalità. I diuretici tiazidici sono i farmaci più spesso implicati, non solo perché largamente utilizzati, ma anche per la loro tossicità intrinseca: soprattutto se in associazione con l'amiloride, alterano l'escrezione del sodio senza modificare il riassorbimento di acqua.

Altre classi di farmaci come gli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina, farmaci antiepilettici (carbamazepina, oxycarbazepina, acido valproico) e antipsicotici possono determinare iposodiemia per un'inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico.³

Farmaci di ampio uso come antinfiammatori non steroidei, inibitori di pompa protonica (segnalati casi con omeprazolo ed esomeprazolo), antibiotici, antineoplastici come la vincristina e la ciclofosfamida possono ugualmente essere responsabili di iposodiemia.

Molto frequente in ambiente ospedaliero è il manifestarsi di ipopotassiemia (fino al 50% dei pazienti chirurgici) attribuibile non solo alle perdite renali di potassio causate da diuretici (tiazidici, diuretici dell'ansa e osmotici), penicilline e aminoglicosidi (spesso associati a più complesse disionie), ma anche al passaggio all'interno delle cellule del potassio per effetto di farmaci come accade con gli stimolanti beta adrenergici.

L'iperpotassiemia è pure comune. È stato osservato in ambito ospedaliero che più del 7% dei pazienti che avevano nel loro schema te-

rapeutico lo spironolattone avevano una iperpotassiemia. I farmaci possono agire sull'omeostasi del potassio sia promuovendone sia inibendone il passaggio nelle cellule sia interferendo con la sua escrezione renale per l'effetto sull'attività dell'aldosterone, oppure modificando la disponibilità di sodio nel tubulo distale. Di conseguenza numerose segnalazioni riguardano differenti classi di farmaci: inibitori dell'ACE e del recettore per l'angiotensina, betabloccanti, antinfiammatori non steroidei, eparine, farmaci antifungini (ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo), antibiotici come il trimetoprim-sulfametossazolo, ciclosporina e tacrolimus.

Segnalazione spontanea e farmacovigilanza attiva

Dall'ultima analisi del database GIF/AIFA (30/09/2010) (www.gruppogif.org), che raccoglie le segnalazioni spontanee delle regioni appartenenti al gruppo GIF dal 1988 e di tutte le regioni italiane dal 2001, è emerso che tra i disturbi elettrolitici le alterazioni della potassiemia sono le più frequenti, seguite da quelle del sodio. Inoltre i farmaci con il maggior numero di segnalazioni di disionie sono i diuretici (al primo posto l'indapamide) seguiti dagli ACE inibitori. Tuttavia il numero assoluto delle segnalazioni (582 in 12 anni) è di molto inferiore al numero di reazioni avverse che verosimilmente si verificano nella realtà clinica. Nello studio GARDA (Geriatric Adverse Reaction Drug Assumption), condotto a Verona e basato sul monitoraggio intensivo delle reazioni avverse da farmaco in pazienti geriatrici dei tre reparti di geriatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, 114 ricoveri (11,1%), su un totale di 1.023 pazienti reclutati, erano imputabili a reazioni avverse da farmaco.⁴ La condizione che ha determinato più spesso il ricovero è stata la disionia nelle sue varie forme: iponatriemia, la più segnalata, seguita da ipopotassiemia e iperpotassiemia (38 pazienti su 114), che precedono le alterazioni di tipo ematologico (anemia, alterazioni dell'INR, aplasia midollare, leucopenia) e



le alterazioni del sistema cardiocircolatorio (sincope, ipotensione, bradicardia).

In 256 pazienti (25%) la reazione avversa si è manifestata durante la degenza e anche in questi casi l'ipopotassiemia seguita dall'iponatremia e dall'iperpotassiemia erano le più segnalate (103 pazienti su 256).

La valutazione del rischio

I disturbi elettrolitici non sono solo di frequente riscontro, ma sono in sé potenzialmente fatali, essendo l'iponatremia⁵ causa di alterazioni neurologiche secondarie a edema cerebrale e le alterazioni della potassiemia responsabili di aritmie cardiache.²

La rilevanza clinica della disionia oltre che nella comune pratica clinica è stata sottolineata anche nell'ambito di studi clinici controllati: per esempio nell'ambito dello studio SHEP è stato osservato retrospettivamente che nei soggetti ipertesi anziani trattati con diuretici la presenza di ipopotassiemia riduceva la protezione nei confronti di eventi cardiovascolari.

La presenza di ipopotassiemia aumenta inoltre il rischio di reazioni avverse per interazione con altri farmaci come la digitale e la flecainide, di cui potenziano la cardiotossicità.

Le condizioni cliniche del paziente condizionano fortemente la tossicità dei farmaci. Per esempio l'ipopotassiemia da farmaci è particolarmente frequente nei soggetti anziani e connes-



sa alle sottostanti condizioni di insufficienza renale, epatica o cardiaca. Pazienti con insufficienza renale, anziani e diabetici sono a loro volta considerati a rischio di sviluppare una iperpotassiemia.

Morbilità e mortalità conseguenti a iposodiemia e ipopotassiemia dipendono dall'entità del fenomeno e dalla velocità con la quale si manifesta.

Va tenuto presente che alterazioni elettrolitiche possono comparire con taluni farmaci anche con dosaggi appropriati e manifestarsi in modo drammatico in caso di sovradosaggio farmacologico o in presenza di condizioni favorevoli come supplementazione con sali di potassio o insufficienza renale nel caso dell'iperpotassiemia.

Suggerimenti pratici

La disionia in corso di trattamento con diuretici come pure con altri farmaci spesso richiede giorni per manifestar-

si ed è progressiva, potrebbe quindi essere identificata dal monitoraggio degli elettroliti plasmatici e prevenuta dall'uso di dosi basse del farmaco o dalla sospensione della terapia.

In conclusione le alterazioni di sodiemia e potassiemia sono spesso espressione di una malattia sottostante, ma possono anche rappresentare la complicazione derivante dall'uso di farmaci attraverso una modificazione del bilancio elettrolitico del paziente o per tossicità diretta.

In tutti i casi le condizioni cliniche e i fattori relativi al paziente come la gravità dello stato clinico e l'età sono rilevanti ai fini della decisione terapeutica.

Una valutazione attenta degli effetti del trattamento e il monitoraggio altrettanto attento della ioniemia possono aiutare a prevenire i danni al paziente.

Pietro Minuz

Medicina interna C, Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata,
Verona

Bibliografia

1. Br J Clin Pharmacol 2006;61;1:87-95. **CDI** □□□
2. Crit Care Med 2010;38:6 (suppl).
3. Am J Kidney Dis 2008;52:144-53. **CDI** □□□
4. Studio GARDA (Geriatric Adverse Reaction Drug Assumption), Unità di Farmacovigilanza Verona (documento non accessibile). **CDI** □□□
5. Drug Saf 2010;33:101-14. **CDI** □□□

FOCUS SUL GRADIMENTO

Nel numero di dicembre 2009 di *FOCUS Farmacovigilanza* è stato allegato un questionario (rimasto on line fino a giugno 2010) per valutare il gradimento degli argomenti trattati nel bollettino.

Sono stati compilati e inviati alla redazione complessivamente 117 questionari. La maggior parte degli intervistati, rappresentata da medici (territoriali e ospedalieri/universitari quasi tutti provenienti dalla AOUI di Verona) seguiti da infermieri, ha detto di leggere il bollettino prevalentemente in forma cartacea.

Dalle risposte si evince come i case-report e le lettere alla redazione siano le sezioni più gradite. Molto interesse è stato mostrato anche dalla pubblicazione di articoli inerenti il profilo di sicurezza di farmaci nuovi o largamente utilizzati.

La quasi totalità di coloro che hanno risposto al questionario pensa che il bollettino possa essere utile per la propria attività professionale e che abbia un buon livello di indipendenza.

Sono stati numerosi i suggerimenti che ci sono pervenuti. Eccone alcuni: aprire una rubrica su omeopatia e integratori alimentari, proporre più revisioni di farmaci vecchi ma ancora di largo consumo e utilizzare meno termini in inglese e meno sigle. Da questa indagine, pur considerando il limite della numerosità non troppo elevata del campione e il fatto che la quasi totalità dei questionari è arrivata dalla azienda di Verona, emerge che il bollettino è piuttosto apprezzato dai lettori, ma anche certamente migliorabile cogliendo qualche suggerimento che ci è stato inviato dai lettori.



Rubrica Fitovigilanza

a cura di **Anita Conforti**

Servizio di farmacologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Erbe e squilibri elettrolitici

La maggior parte dei principi attivi contenuti nelle erbe viene eliminato attraverso il rene e l'uso di rimedi a base di erbe è stato associato a diversi tipi di danno renale che vanno dall'insufficienza renale acuta ai difetti tubulari, alla malattia renale cronica fino al carcinoma uroteliale. Anche l'equilibrio elettrolitico può essere alterato in seguito all'uso di piante con conseguenze a livello cardiocircolatorio e neurologico, in particolare in pazienti con precedenti fattori di rischio o che assumono farmaci o alimenti interagenti.

È ben nota per esempio l'azione mineralcorticoide della **radice di liquirizia** (*Glycyrrhiza glabra*) legata alla inattivazione dell'enzima che converte il cortisolo in cortisone inattivo a livello dei tubuli renali. Il cortisolo così accumulato svolge una attività mineralcorticoide con ritenzione di sodio, rischio di ipertensione e perdita di potassio che, se grave, può portare a rhabdomiolisi e insufficienza renale acuta. Sono descritti in letteratura numerosi casi di debolezza muscolare, ipertensione, miopatia in persone sia giovani sia anziane che facevano uso di grandi quantità di prodotti a base di liquirizia in svariate contesti, dalla cessazione del fumo alle problematiche dei disturbi dell'appetito, al semplice uso per piacere. Le segnalazioni più recenti suggeriscono che l'età avanzata, l'ipertensione, la dose e il periodo di assunzione sono fattori di rischio per lo sviluppo dello pseudo-aldosteronismo da liquirizia.^{1,2}

I **lassativi antrachinonici** a base di erbe come l'aloè, la senna, la cascara e il rabarbaro possono causare invece ipopotassiemia se usati per lunghi periodi. L'abuso di lassativi non è solo un problema degli anziani con stitichezza cronica, ma è frequente nelle persone con disturbi dell'appetito (anoressia, bulimia) o in determinate categorie di sportivi (sportivi che devono rientrare in determinate categorie di peso). Sono descritti casi in cui la perdita di potassio ha determinato debolezza muscolare e stanchezza, fino ad arrivare a paralisi muscolare, rhabdomiolisi con insufficienza renale e aritmie cardiache.³

Il rabarbaro è anche ricco di acido ossalico e può contribuire alla formazione di calcoli.

Il succo di un rimedio tradizionale polinesiano a base di **noni** (*Morinda citrifolia*), così come i più famigliari **tarassaco** (*Taraxacum officinale*, nel disegno), **ortica** (*Urtica dioica*) ed **erba medica** (*Medicago sati-*

Frutto/succo	Unità g	Concentrazione di K ⁺ (mmol/1.000 g)	Contenuto in K ⁺ (mg)
Banana*	126	89	451
Succo di pomodoro [#]	227	59	533
Pesca*	98	48	190
Succo d'arancia [#]	227	48	436
Succo di pompelmo [#]	227	42	378
Succo di mela [#]	227	33	295
Succo d'uva [#]	227	37	334
Cocomero*	5.040	21	4.140

Note

* Valori relativi a un frutto di media grandezza

[#] Valori relativi a 100 ml di succo

Tabella tratta dalla referenza 5 e modificata

va) hanno un alto contenuto di potassio e possono determinare, se usati in quantità molto elevata, iperpotassiemia, particolarmente nei pazienti con insufficienza renale cronica.⁴ Queste e molte altre piante sono usate tradizionalmente come adiuvanti nella diuresi, cosa che richiede una certa cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Anche alimenti di uso molto comune possono causare alterazioni elettrolitiche se consumati in quantità eccessive o da soggetti con condizioni predisponenti. Sono descritti numerosi casi di iperpotassiemia in pazienti con insufficienza renale, diabetici o con altre patologie (schizofrenia, HIV) che assumevano grandi quantità di succhi di frutta.⁵

Nella tabella sopra vengono ricordati i frutti e i succhi a elevato contenuto di potassio.

Probabilmente molti dei problemi descritti in letteratura (e dei senza dubbio più numerosi non descritti!) si sarebbero potuti evitare se i pazienti avessero maggiore consapevolezza che un supposto beneficio da parte di una qualsiasi sostanza comporta sempre rischi, anche se si tratta di un rimedio cosiddetto naturale.

Dalle storie di questi pazienti si apprende che la scoperta del consumo elevato (spesso veramente esagerato) della pianta o del frutto responsabile degli squilibri elettrolitici è spesso casuale, a prova del fatto che il dialogo tra la medicina ufficiale e gli approcci complementari o alternativi è difficile o addirittura inesistente. Di fronte a uno squilibrio elettrolitico che non abbia cause alternative, un approccio al paziente aperto e libero da preclusioni lo aiuterà a "raccontare" l'eventuale assunzione di preparati a base di erbe che spesso non vengono riferiti per timore di critiche.

Bibliografia

1. Int J Eat Disord 1999;26:111-4.
2. Intern Med 2007;46:575-8.
3. Drugs 2010;70:1487-503. **CDI** ■■■
4. Am J Kidney Dis 2004;44:1-11.
5. Med J Case Report 2007;48:e293.



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.

Pneumococchi resistenti grazie al vaccino

L'uso del vaccino antipneumococcico comporta un cambiamento dell'ecoflora batterica, con la diffusione di un ceppo di pneumococco multiresistente agli antibiotici, il 19A. In vari paesi è già stata segnalata questa tendenza, che ora viene confermata con uno studio controllato e randomizzato nei Paesi Bassi.¹

Sono stati arruolati 1.003 bambini, assegnati in maniera randomizzata a tre gruppi: somministrazione di 2 dosi di vaccino eptavalente a 2 e 4 mesi; somministrazione di 2 dosi di vaccino eptavalente seguite da un richiamo a 11 mesi e gruppo di controllo di non vaccinati. La misura di esito valutata era la presenza del sierotipo 19A nel tampone nasofaringeo a controlli seriati fino a 24 mesi di follow up.

I bambini trattati con le tre dosi di vaccino avevano un aumento significativo della presenza del sierotipo 19A rispetto ai non vaccinati (16,2% rispetto a 9,2%, rischio relativo 1,75, limiti di confidenza al 95% da 1,14 a 2,70). Non emergeva invece alcuna differenza statisticamente significativa tra i vaccinati con 2 dosi e i non vaccinati.

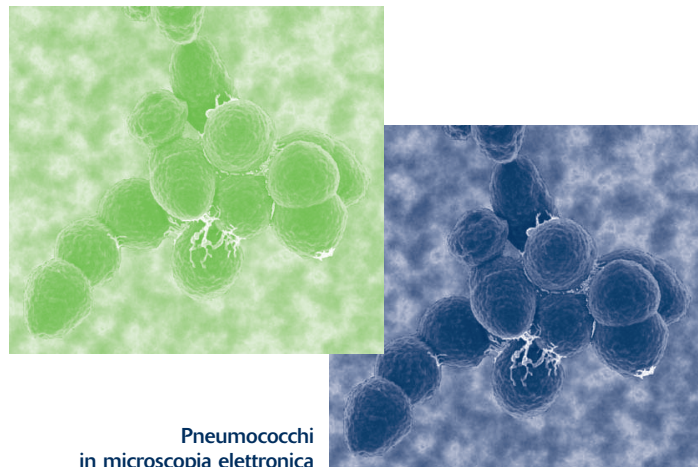
Questi dati sono importanti anche perché vengono dai Paesi Bassi dove vi è un ricorso moderato all'uso di antibiotici (che potrebbero inquinare i risultati, spiegando la comparsa di ceppi resistenti) che nello studio non hanno influenzato la presenza del germe multiresistente nel tampone nasofaringeo.

Va detto che la presenza nel tampone nasofaringeo del germe non è per forza fonte di una malattia invasiva e che il fenomeno del rimpiazzo nei sierotipi pneumococcici circolanti poteva essere atteso dopo l'introduzione della vaccinazione su larga scala. Resta comunque forte la preoccupazione.

La Commissione Europea alla fine del 2009 ha autorizzato il vaccino pneumococcico tredicivalente che contiene 6 nuovi sierotipi, tra cui proprio il 19A e l'Italia sta sostituendo l'eptavalente con questo nuovo vaccino anche nei bambini in precedenza immunizzati con il primo tipo.

Sarà necessaria un'attenta sorveglianza per poter monitorare eventuali fenomeni di rimpiazzo e l'andamento delle patologie invasive da pneumococco.

1. JAMA 2010;304:1099-106. CDI ■■□



Pneumococchi
in microscopia elettronica

MPRV: il vaccino favorisce le convulsioni febbrili

Se al vaccino morbillo-parotite-rosolia si combina l'antivaricella aumenta il rischio di convulsioni febbrili. Nel febbraio del 2008 l'Advisory Committee on Immunization Practices statunitense aveva lanciato un'allerta sul possibile aumento delle convulsioni febbrili dopo la somministrazione del vaccino combinato morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV) rispetto alla vaccinazione MPR separata dalla vaccinazione antivaricella. Ora il rischio viene confermato e definito.¹

Si è fatto ricorso al Vaccine Safety Datalink, un database usato nel sistema di sorveglianza statunitense delle reazioni avverse da vaccino molto simile al Canale Verde che opera nella regione Veneto.² Sono stati inclusi nello studio 83.107 bambini vaccinati con MPRV tra gennaio 2006 e ottobre 2008 e 367.354 bambini vaccinati con MPR più vaccino antivaricella da solo, tra gennaio 2000 e ottobre 2008 (gruppo di controllo). L'età dei piccoli era compresa tra 12 e 23 mesi e il follow up medio è stato di 42 giorni dopo la prima dose di vaccino.

I bambini vaccinati con il vaccino combinato avevano una probabilità doppia di avere convulsioni febbrili rispetto a quelli che ricevevano il vaccino antivaricella separatamente (rischio relativo a 7-10 giorni dopo il vaccino 1,98, limiti di confidenza al 95% da 1,43 a 2,73).

Gli autori dello studio concludono che i genitori devono essere informati dell'aumento del rischio di convulsioni febbrili con l'uso del vaccino combinato MPRV.

I DATI NAZIONALI

Secondo l'ultima analisi del database GIF/AIFA (30 settembre 2010, www.gruppogif.org) la percentuale di convulsioni febbrili (vedi tabella) da MPRV, se confrontata con quella da MPR più vaccino antivaricella da solo rispetto al totale delle segnalazioni, è stata di 1,4 verso 11,4. L'MPR è il vaccino con il maggior numero di segnalazioni di convulsioni febbrili (73 casi).

In assenza di un dato nazionale sulle dosi somministrate, non è possibile al momento valutare se anche nel nostro paese il rischio di convulsioni febbrili associato al vaccino combinato MPRV è maggiore di quello della somministrazione separata dei due vaccini. Le conclusioni degli autori statunitensi non sembrano, quindi, trasferibili nel contesto italiano alla luce dei dati nazionali oggi a disposizione. Sarebbe tuttavia auspicabile uno studio atto a valutare l'esistenza o meno di questo rischio.

Vaccino	Segnalazioni totali	Segnalazioni di convulsioni febbrili	%
MPR	2.717	73	2,7
MPRV	208	3	1,4
MPR + V	88	10	11,4
Varicella	253	1	0,4

1. Pediatrics 2010;126:e1-e8. CDI ■■□

2. <http://prevenzione.ulss20.verona.it/canaleverde.html>2

pagina a cura di Michele Gangemi, pediatra di famiglia

>> segue da pagina 1

e sono perciò antitrombotici; essi possono essere anche antinfiammatori e analgesici e spesso causano una tossicità gastrointestinale. I COX inibitori non selettivi hanno azione antinfiammatoria e analgesica e una tossicità gastrointestinale. Gli inibitori selettivi della COX-2, come il rofecoxib (Vioxx®), sviluppati per ridurre gli effetti avversi gastrointestinali,⁵ aumentano tutti il rischio cardiovascolare, incluso un aumento della pressione arteriosa, un aumento dell'aterogenesi e un aumento della tendenza trombotica. Il principio di precauzione (primo non fare danni) viene applicato dalle autorità regolatorie in Europa,⁶ per cui si è sostenuto che questo dovesse essere applicato a tutta la classe dei FANS, in termini di prescrizione ed etichettatura, a meno che dati da trial clinici appropriati fornissero rassicurazioni per prodotti specifici.³

Il Vioxx® era stato considerato sicuro dalla FDA nel 2004, ma venne ritirato più tardi in quello stesso anno dalla Merck a causa della preoccupazione di un possibile aumento del rischio cardiovascolare. Nel 2005 un giudice del Texas riconobbe alla vedova di Robert Ernst, che era morto mentre era in terapia con il farmaco, il diritto a un risarcimento di 250 milioni di dollari. In realtà la stima del rischio relativo di avere un infarto durante il trattamento con Vioxx® è variabile; gli studi controllati e randomizzati erano stati disegnati per valutare la gastroprotezione e la prevenzione degli adenomi del colon in soggetti a basso rischio cardiovascolare piuttosto che per valutare gli esiti cardiovascolari, per cui gli intervalli di confidenza sono ampi. Le metanalisi di tali trial suggeriscono circa un raddoppio del rischio di infarto del miocardio con il Vioxx® e altri inibitori selettivi della COX-2.^{7,8} I dati di tali studi controllati e randomizzati sono stati messi in discussione: Curfman e colleghi⁹ hanno ricalcolato i dati dello studio VIGOR¹⁰ inserendo nel calcolo risultati in precedenza omessi per arrivare a un rischio relativo per infarto del miocardio di 5,0 per il Vioxx® rispetto al naproxene. Un approccio alternativo mostrava una sostanziale tossicità potenziale con un odds ratio per malattia coronarica grave di 1,47 per il Vioxx® alla dose ≤25 mg al giorno, e di 3,58 per il dosaggio >25 mg al giorno.¹¹

Circa 80 milioni di persone (età media 68 anni) hanno preso il Vioxx® nel mondo.^{11,12} Le tavole di sopravvivenza attuariali negli Stati Uniti predicono che ci siano ogni anno circa 700.000 morti cardiovascolari in 80 milioni di persone tra i 65 e i 70 anni. Se il rofecoxib aumentasse la mortalità cardiovascolare di 1 morte per mille trattati in un anno,⁷ come emerge da una metanalisi di tutti gli studi clinici su cinque COXIB, ci sarebbe stato un eccesso di circa 80.000 morti all'anno. Questa può essere una sottostima perché i dati degli studi controllati e randomizzati vengono da popolazioni più giovani e perché gli studi più ampi inclusi nella metanalisi escludono i pazienti con malattia cardiovascolare nota. Non può essere escluso un eccesso di 2-3 milioni di eventi miocardici legati al Vioxx® negli 80 milioni di persone esposte al farmaco, in un quadro di 700.000 morti cardiovascolari attese.³ Se si considera il beneficio modesto dei farmaci antipertensivi o dei farmaci antilipidici nel ridurre il rischio cardiovascolare, tanto che un dimezzamento di tale rischio nei soggetti che hanno di base un rischio moderato è un obiettivo irraggiungibile nei grandi trial che sono stati condotti su questi farmaci, si potrebbero ottenere migliori effetti evitando la somministrazione del Vioxx® (e di altri FANS) piuttosto che somministrando antipertensivi e anti-colesterolo. Il dimezzamento infatti del rischio cardiovascolare in una popolazione di questa dimensione ed età potrebbe riguardare circa 350.000 vite. Quando i medici, che giustamente vanno orgogliosi del fatto di riconoscere e trattare i fattori di rischio cardiovascolare, prescrivono un farmaco è bene che tengano presente questa asimmetria.

1. Textbook of adverse drug reactions. 3rd edition:12-38.
2. Brit Med J 2003;327:1222. **CDI** □□□
3. Trends Pharmacol Sci 2009;30:503-8.
4. Nat New Biol 1971;231:232-9.
5. Nat Rev Drug Discov 2003;2:179-91.
6. The law and regulation of medicines 2008:129-164.
7. Brit Med J 2006;332:1302-8. **CDI** ■■■
8. JAMA 2006;296:1633-44. **CDI** □□□
9. N Engl J Med 2005;353:2813-4.
10. N Engl J Med 2000;343:1520-8. **CDI** ■■■
11. Lancet 2005;365:475-81. **CDI** ■■■
12. N Engl J Med 2004;351:1707-9.

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 XVI - n. 62, dicembre 2010

Periodico trimestrale 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

Redazione:

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

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

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

Comitato di Redazione:

V. Albanese², C. Barbui³, O. Basadonna², S. Belli³, F. Binetti², D. Busetto³,

M. Celebrano⁴, O. Codella³, A. Conforti¹, D. Costantini¹, F. Del Zotti⁴, P. D'Incau¹, M. Donati¹, P. Dri⁷, G. Dusi², R. Fratton², M. Gangemi⁵, F. Guerrini⁴, R. Leone¹, L. Magro¹, P. Minuz³, U. Moretti¹, S. Opri¹, L. Pellizzari³, R. Satolli⁷, M. Smerghetto¹, M. Vezzani⁶, V. Visentin⁶

¹ Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata 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 Smiraglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona

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