

FOCUS

farmacovigilanza



► NOVEMBRE - DICEMBRE 2015 ◀

Chi è responsabile dell'informazione sul farmaco?

Roberto Satolli, Zadig

Sotto la direzione di Nello Martini, l'Agenzia del farmaco (AIFA) è nata nel 2004 e si è sviluppata arricchendo la funzione regolatoria con attività complementari, come il finanziamento della ricerca indipendente e l'informazione/formazione dei professionisti.

Uno dei maggiori danni provocati dalla brusca interruzione nel 2008 di quella stagione, per effetto dell'inchiesta del PM Guariniello (ora finita in nulla dopo 7 anni di attesa: <http://politichedelfarmaco.it/senza-categoria/una-bella-notiziama-che-lascia-lamaro-in-bocca/>), è stata proprio l'interruzione ormai irreparabile di una esperienza particolarmente innovativa in Italia, e nel panorama internazionale.

Sull'attività a favore della ricerca clinica svolta in quegli anni da AIFA hanno già scritto altri, con competenza specifica.¹ In questo articolo, sempre sulla base di una esperienza diretta, vorrei cercare di rispondere ad alcune domande sulle responsabilità d'informazione da parte delle istituzioni sanitarie, basandomi sul bilancio dell'attività svolta dall'AIFA di Martini, cui ho partecipato (vedi box).

E' opportuna e necessaria un'informazione sul farmaco condotta dall'istituzione che ne governa la politica?

La risposta è sì, perché è interesse della collettività che sia garantita ai professionisti e al pubblico un'informazione trasparente, indipendente dai produttori, prodotta da chi ha i dati, e possibilmente rinforzata da strumenti di formazione accessibili.

L'informazione proveniente da un'istituzione può essere anche "critica"?

Sì e no. Deve essere rigorosamente basata sulle prove scien-

tifiche disponibili, e capace di integrarle con tutti gli altri dati rilevanti (per esempio i prezzi, il consumo, la spesa, le attività promozionali in corso) per darne una lettura intelligente e intellegibile. Ma ovviamente non può essere critica verso le istituzioni sanitarie pubbliche di cui rappresenta il punto di vista.

Non è tanto una questione di conflitto di interessi, come spesso si dice, ma di coerenza del sistema: la stessa Agenzia non può decidere la rimborsabilità di un farmaco e criticarne l'utilità; se la decisione è sbagliata, più che criticarla pubblicamente occorre correggerla.

L'informazione istituzionale, quindi, può essere alternativa a quella commerciale e complementare a quella condotta in maniera autonoma da altri attori, come per esempio gli aderenti all'International Society of Drug Bulletins (ISDB, per esempio *Focus Farmacovigilanza*) o alcune associazioni di consumatori. Anzi, in una prospettiva ideale, la collettività avrebbe interesse a promuovere attivamente anche la diffusione di voci critiche (come ha fatto lo Stato francese con la *Revue Prescrire*, finanziandola nei primi anni dalla fondazione, sino alla raggiunta autosufficienza), ma non per questo il settore pubblico può abdicare al proprio dovere d'informazione, soprattutto in un settore rilevante per la salute come quello dei farmaci.

Se non è "indipendente" e non è "critica", come si può qualificare un'informazione sui farmaci da parte di un'istituzione del Servizio sanitario?

Vorrei proporre il termine "responsabile" che appare adatto, col doppio riferimento alla "accountability", cioè alla trasparenza, e alla disponibilità a tenere conto di tutte le conseguenze, positive e negative, che possono derivare dalla diffusione di qualunque informazione, nell'interesse della collettività.

Un esempio, confermato anche da recenti polemiche, può essere l'informazione sui vaccini, che deve essere completa, onesta e veritiera, ma nel modo di comunicare deve tenere conto in ogni caso dei possibili effetti sulla copertura, e quindi sulla salute della collettività.

Tenere conto non significa venire meno alla trasparenza, che sarebbe censura, ma progettare la diffusione di qualsiasi dato "sensibile" in una forma comunicativa (per definizione un processo a due vie), tale da poter anche ascoltare i messaggi di ritorno. E in tal modo adattare via via l'informazione ai riscontri ottenuti.

Tutto questo è stato fatto, con i pochi mezzi a disposizione all'epoca, durante la direzione di Martini. Lo dico con cognizione di causa, perché coinvolto professionalmente: per citare solo un esempio minore, ricordo un esercizio parte-

- 2 L'ignoranza sui vaccini espone a molti pericoli
- 5 Le ultime notizie dalla letteratura scientifica
- 6 Erbe e piante nei pazienti con tumore
- 7 Il caso di Antonio alle prese con la Cannabis

continua a pag. 2



cupativo di discussione delle Note alla prescrizione, svolto con la Commissione unica del farmaco (CUF) e aperto via e-mail ai medici di medicina generale.

I frutti di questa esperienza sono stati annullati dalla direzione che è seguita, che ha ridimensionato drasticamente e resi incostanti i bandi per la ricerca, ha rinunciato completamente alla formazione, ha ridotto l'informazione a poche iniziative marginali, spesso in forma di "campagne" d'impostazione pubblicitaria. Di conseguenza, tutta l'attività dell'AIFA ha

assunto un'opacità che sembra essere in linea diretta l'eredità del modo in cui si è svolto il cambio di direzione.

L'assoluzione di Martini fa giustizia, ma non chiarisce questa pagina nella storia della Sanità italiana, anche se sin da ora tutti i cittadini avrebbero ragione di sentirsi danneggiati per come sono andate le cose.

¹ <http://politichedelfarmaco.it/ricercapratrica/i-ritardi-della-ricerca-independente-aifa/>

LE ATTIVITÀ DI INFORMAZIONE E FORMAZIONE DELL'AIFA DI MARTINI

Qui di seguito alcune delle principali attività d'informazione e formazione condotte da AIFA – e già prima dalla Direzione generale dei farmaci del Ministero della salute –, sempre sotto la direzione di Nello Martini.

Riviste

- *Bollettino d'informazione sui farmaci (BIF)*: Rinnovato nei contenuti e nella veste grafica, il vecchio BIF si era trasformato dal precedente notiziario a prevalente carattere burocratico in rivista scientifica, inviata a 300.000 medici e 60.000 farmacisti (Pensiero Scientifico editore, 2000-2009). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/bollettino-di-informazione-sui-farmaci>
- *ReAzioni*: Rivista bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, distribuita a oltre 20.000 operatori sanitari. E' arrivata al numero 64 (Zadig editore 2007-2009). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rea-online>

Libri

- *Clinical Evidence*: Edizione italiana a cura del Centro Cochrane italiano del compendio delle migliori prove scientifiche sull'efficacia degli interventi sanitari; è stata distribuita a 300.000 tra medici di medicina generale, specialisti, docenti universitari. E' arrivata alla sesta edizione (Zadig editore 2002-2008). <http://aifa.clinev.it/>
- *Guida all'uso dei Farmaci (GUF)*: Traduzione, e adattamento al contesto italiano del *BNF - British National Formulary* il formulario commentato per i medici di medicina generale del NHS inglese. Inviato a tutti i medici. E' arrivata alla quinta edizione. (Masson editore 2002-2008). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/guida-alluso-dei-farmaci-5>
- *Guida all'uso dei farmaci nei bambini*: distribuito in 600.000 copie, unica edizione (Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Istituto Mario Negri)
- *Prontuario farmaceutico nazionale*: pubblicato in due edizioni (2004-2005, Masson editore) in oltre 300.000 copie
- *Farmaci in gravidanza*: edito (unica edizione, Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Istituto Mario Negri) nel 2007 in 285.000 copie

Corsi FAD

- *ECCE-Medici*: Programma di formazione a distanza basato su *Clinical Evidence* destinato ai medici e realizzato con il Centro Cochrane italiano. Ha avuto oltre 40.000 partecipanti con più di un milione di corsi affrontati e oltre un milione di crediti ECM erogati (Zadig editore 2005/2008)
- *ECCE-InFAD*: Programma di formazione a distanza destinato agli infermieri e realizzato con la Federazione IPASVI, ha avuto oltre 100.000 partecipanti con più di quattro milioni di corsi affrontati e oltre tre milioni e mezzo di crediti ECM erogati (Zadig editore 2006/2008)
- *BiFAD*: Programma di formazione a distanza basato sul BIF destinato ai medici, ha avuto oltre 3.000 partecipanti con più di 8.000 corsi affrontati (Pensiero Scientifico editore 2006-2008)
- *ECM CCM*: Programma di formazione a distanza destinato a medici e infermieri sui temi della prevenzione del CCM del Ministero della Salute. Ha avuto oltre 10.000 partecipanti con più di 56.000 corsi affrontati (Zadig editore, 2010)≠

Vaccini: tra leggende metropolitane e realtà

Ugo Moretti¹, Roberta Opri² e Giovanna Zanoni²

¹ Centro FV Regione Veneto, ² Canale Verde, Regione Veneto

I dati preoccupanti

Lo scorso settembre è stata presentata durante il congresso nazionale di Paidòss, l'Osservatorio nazionale sulla salute dell'infanzia e dell'adolescenza, una ricerca condotta da Datanalysis

(Istituto di ricerche demoscopiche specializzato nell'area salute), che ha coinvolto 1.000 genitori di bambini fino ai 6 anni d'età, intervistati fra maggio e giugno 2015. Scopo del sondaggio è stato indagare la percezione nei con-

fronti dei vaccini dopo i fatti di cronaca come il ritiro di un antinfluenzale per ipotizzati eventi avversi e le sentenze sul legame con l'autismo.

Il quadro che emerge dal sondaggio è molto preoccupante. Il 33% dei ge-



nitore intervistati pensa che i vaccini siano più pericolosi delle malattie che prevengono. Solo il 25,4% dei genitori intervistati è convinto che, invece, siano utili e importanti, e secondo il 36,6% la loro efficacia dipende dal vaccino e dalle patologie. Secondo il 25% non tutti i vaccini sono necessari, per il 19,6% sono troppi, secondo il 17% tanti vaccini somministrati insieme possono dare problemi, per il 12% forse la composizione è nociva. L'8% ha paura di danni a lungo termine, un altro 8% di effetti collaterali, per il 6% l'efficacia dei vaccini è ancora da dimostrare e il 3,9% ritiene che il calendario dei vaccini sia difficile da rispettare. I genitori che vaccinano i figli non lo fanno correttamente. Più della metà (54,3%) ha fatto somministrare tutte le dosi solo per le vaccinazioni obbligatorie, solo il 15% anche per quelle non obbligatorie, ma ben uno su 4 non l'ha mai fatto.

Il sondaggio segue una analoga indagine fatta sempre da Paidòss nel 2014 che ha evidenziato la paura dei genitori per gli effetti avversi delle vaccinazioni, alimentata dalle notizie che si trovano sui siti Internet contro le vaccinazioni. Il web rappresenta infatti una fonte di informazione per il 90% dei genitori intervistati.

E' di pochi mesi fa la notizia, data dall'Istituto Superiore di Sanità, e ripresa da tutti i media, del preoccupante calo delle coperture vaccinali in Italia. Questa paura delle vaccinazioni, che purtroppo riguarda non solo i genitori ma anche talvolta gli stessi operatori sanitari, medici inclusi, è ingiustificata e si basa su convinzioni non fondate sulle evidenze.

Le false credenze

I dati del sondaggio sopra riportato richiamano i motivi per i quali molte persone sono contrarie alle vaccinazioni, motivi che possiamo trovare in quasi tutti i siti web di antivaccinatori. Si sostiene che l'igiene e una vita sana sarebbero sufficienti a proteggerci dalle malattie infettive, che troppi vaccini vengono associati nella stessa iniezione, che i vaccini sono somministrati a bambini troppo piccoli e che indeboliscono il loro sistema immunitario, che causano malattie gravi come l'autismo o la morte improvvisa in culla (SIDS), insomma si sostiene che i vaccini non servono e che vengono

acquistati dallo Stato e somministrati ai bambini principalmente per fare un favore all'industria farmaceutica.

Potete trovare in bibliografia i riferimenti a siti o documenti che spiegano nel dettaglio perché tutte queste affermazioni sono false, alla luce delle evidenze disponibili.^{1,2} E' quindi la mancata o la scorretta informazione che alimenta questi pregiudizi. Per esempio è vero che alla nascita e per alcuni mesi il sistema immunitario non è ancora perfettamente maturo, ma i vaccini sono costruiti in modo da attivare la parte già in grado di rispondere adeguatamente. Ritardare l'inizio del ciclo vaccinale significa prolungare il periodo in cui il bambino non è protetto contro alcune malattie che possono essere gravi e che sono frequenti nei primi mesi di vita, come la pertosse e le meningiti.

Anche se sembrano tanti, i vaccini si sono molto specializzati ed evoluti nel tempo, così da impegnare solo una minima parte della capacità del nostro sistema di difesa. Ad esempio, il batterio che causa la pertosse possiede più di 3.000 sostanze che funzionano come antigeni, mentre il vaccino contro la pertosse ne ha solo tre e la quantità di antigeni presenti oggi in un esavalente è venti volte inferiore rispetto a quella del vaccino trivalente somministrato negli anni '80.

Vaccini sicuri

Non c'è lo spazio in questo articolo per discutere nel dettaglio tutti questi falsi miti. Ci limitiamo quindi ad alcune osservazioni che riguardano principalmente la sicurezza dei vaccini.

I vaccini sono farmaci e come tutti i farmaci possono provocare eventi avversi. In medicina si utilizzano spesso farmaci in prevenzione primaria, per prevenire cioè patologie di cui il paziente non soffre. Ma nessuno rifiuta di assumere per esempio una compressa di acido acetilsalicilico per prevenire l'infarto o l'eparina per prevenire una trombosi dopo un intervento chirurgico. Si pensa giustamente che il farmaco sia efficace nel prevenire queste malattie e che, nonostante le reazioni avverse, il profilo beneficio rischio sia favorevole. Questo concetto è ancora più valido per i vaccini, il cui profilo beneficio rischio è largamente favorevole.

Il rischio legato alle malattie infettive

è elevato. I casi fatali possono essere 1/3.000 nel morbillo, 3/100 nel tetano, 1/20 nella difterite e nella pertosse, 5/100 nella poliomielite. Le complicanze gravi includono per esempio la paralisi per infezione da polio, la cirrosi epatica per l'infezione da virus dell'epatite B, la sordità per l'infezione da virus della parotite, la polmonite per l'infezione da virus della varicella. Al contrario i vaccini sono farmaci con un ottimo profilo di rischio. In Veneto è attivo dal 1993 il Programma Regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione "Canale Verde". In oltre venti anni di attività, con quasi trenta milioni di dosi di vaccino somministrate in regione, non è stato segnalato alcun caso fatale nei bambini e adulti vaccinati e gli eventi gravi sono stati 1,5 ogni 100.000 dosi somministrate, in prevalenza convulsioni febbrili risolte in breve tempo senza sequele. Le reazioni avverse più frequenti sono state lievi reazioni locali nella sede di iniezione o la febbre.

La storia dell'autismo

Perché allora questa eccessiva paura delle vaccinazioni? L'evento avverso grave più falsamente associato alle vaccinazioni è l'autismo, salito alla notorietà soprattutto alla fine degli anni '90 a seguito di uno studio pubblicato su *Lancet* da un medico inglese, Andrew Wakefield.³ Lo studio fu subito criticato per la metodologia scientifica e alcuni anni dopo un'inchiesta condotta da un giornalista inglese ha evidenziato come l'autore avesse alterato e falsificato i dati per supportare i risultati della ricerca. Gli altri autori della ricerca ne ritrattarono le conclusioni, la pubblicazione è stata ritirata nel 2010 e Wakefield venne radiato dall'albo dei medici e non poté più esercitare la professione in Gran Bretagna. Da allora decine di studi pubblicati anche su riviste molto importanti hanno presentato dati che hanno smentito questa associazione. Alcuni studi hanno portato evidenze a sostegno dell'azione di fattori ambientali o genetici che agirebbero prima della nascita, durante lo sviluppo del feto nell'utero materno, nel favorire lo sviluppo dell'autismo. Molti altri hanno valutato l'associazione in studi di epidemiologia dimostrando la mancanza di associazione tra vaccini e autismo.



Tra gli studi più recenti nel 2014 la rivista *Vaccine* ha pubblicato una metanalisi⁴ che ha valutato 5 studi di coorte, con un totale di 1.256.407 bambini, e 5 studi caso-controllo, con un totale di 9.920 bambini. Entrambi i tipi di studio non fornivano alcuna evidenza di un aumentato rischio di autismo o di disturbi dello spettro autistico legato alle vaccinazioni. L'analisi aveva valutato anche l'eventuale ruolo di componenti quali il tiomersale o il mercurio, senza mostrare alcuna relazione. Nel 2015 un ulteriore importante studio⁵ è stato pubblicato su *JAMA*. Lo studio è stato condotto su 95.727 bambini, tutti con fratelli più grandi, alcuni dei quali autistici. Anche questo studio, pur includendo soggetti ad alto rischio in quanto familiari di autistici, ha escluso una associazione tra vaccinazione e disturbi dello spettro autistico. Nonostante una lunga serie di evidenze l'associazione tra autismo e vaccini continua a essere riproposta nei siti contrari alle vaccinazioni, sulla base di pochi lavori pubblicati su riviste minori che riportano casi aneddotici o distorcono in presunte revisioni i risultati di studi più importanti. Gli antivaccinatori non citano mai i grossi studi come quelli indicati in precedenza, ma riportano invece le singole segnalazioni di autismo fatte nei sistemi di segnalazione spontanea (tutte sempre valu-

tate come non correlabili dai centri di vaccinovigilanza) o le sentenze di giudici che accettano le richieste di risarcimento di genitori di bambini autistici. Di recente la Corte d'appello di Bologna ha ribaltato una discussa sentenza del 2012 del giudice di Rimini, che aveva riconosciuto un risarcimento di 200.000 euro a una coppia romagnola il cui bambino era stato vaccinato dalla ASL nel 2002 e successivamente aveva avuto una diagnosi di autismo. I genitori avevano portato anche lo studio di Wakefield a supporto della loro tesi.

In conclusione

Il web è un potentissimo strumento di informazione ma è anche il luogo dove più facilmente possono circolare le false notizie. Le fonti vengono raramente citate, la quantità di contenuti è immensa (perché sono tantissime le persone che possono produrre), l'attendibilità e l'indipendenza degli autori dei siti web è difficilmente valutabile. Non è facile quindi per un genitore non addetto ai lavori orientarsi tra tante informazioni e distinguere quelle corrette da quelle create ad arte per fare confusione e per portare avanti interessi di medicine alternative.

Un commento infine sull'accusa che spesso viene mossa alla sanità pubblica di raccomandare dei vaccini per favorire la loro vendita da parte delle aziende

farmaceutiche. Il conflitto di interessi è un tema certamente importante e complicato in medicina. Alle volte però è sufficiente un po' di ragionamento per comprendere l'assurdità di queste accuse. Il servizio pubblico che regalerebbe soldi alle aziende comprando vaccini inutili è lo stesso che non ha purtroppo le risorse per comprare i nuovi farmaci per l'epatite C per tutti i malati che ne avrebbero bisogno, è lo stesso che cerca di limitare medici e pazienti nel consumo di farmaci come i gastroprotettori o le benzodiazepine che comportano una spesa molto più alta delle vaccinazioni, ed è lo stesso che si batte per estendere l'uso dei farmaci generici abbassandone il costo.

E' comunque sempre più importante che gli operatori sanitari impegnati nel campo delle vaccinazioni, le autorità regionali e nazionali e i ricercatori si impegnino per una corretta e trasparente comunicazione e informazione sulla efficacia e sugli eventi avversi delle vaccinazioni in assenza di conflitti di interessi.

Bibliografia

1. www.vaccinarsi.org
2. <http://www.regione.veneto.it/web/sanita/le-vaccinazioni-nellinfanzia>
3. *Lancet* 1998;351:637-41. **CDI** □□□
4. *Vaccine* 2014;32:3623-9. **CDI** □□□
5. *JAMA* 2015;313:1534-40.

Nuovo corso FAD su Farmaci e bambini

Nell'ambito delle attività di Focus Farmacovigilanza è stato sviluppato ed è disponibile online (www.saepe.it) il nuovo corso di formazione a distanza "Farmaci e bambini" all'interno del programma FaViFAD. Potrete trovare tutto ciò che occorre sapere sull'uso dei farmaci in età pediatrica, gli accorgimenti e quanto riguarda le reazioni avverse da farmaco e gli errori di somministrazione. Il corso offre un dossier, che può essere conservato successivamente come guida alla pratica quotidiana, e casi clinici con cui cimentarsi. Per il suo taglio eminentemente pratico il corso è aperto a tutti gli operatori sanitari

Farmaci e bambini
5 crediti ECM
online dal 1-12-2015 al 30-11-2016
provider ECM Zadig
costo 30,00 euro IVA compresa



Vieni sulla piattaforma SAEPE (www.saepe.it) e registrati per formarti in tema di farmacovigilanza

FaViFAD: la formazione indipendente e di qualità

Macrolidi e cuore

I macrolidi confermano il loro rischio cardiovascolare in una metanalisi che è stata condotta per esaminare l'associazione tra questi antibiotici e il rischio di morte cardiaca improvvisa, di tachiaritmia ventricolare, di morte cardiovascolare e di morte da tutte le cause.¹

Sono stati identificati in letteratura 33 studi che hanno riguardato 20.779.963 partecipanti. I soggetti trattati con macrolidi avevano, rispetto ai controlli non trattati, un aumento dell'esito composito rischio di morte cardiaca improvvisa e tachiaritmia ventricolare (rischio relativo 2,42, limiti di confidenza al 95% da 1,61 a 3,63), del rischio di morte cardiaca improvvisa (rischio relativo 2,52, limiti di confidenza al 95% da 1,91 a 3,31) e di morte cardiovascolare (rischio relativo 1,31, limiti di confidenza al 95% da 1,06 a 1,62). Non è emersa invece alcuna associazione tra macrolidi e morte per tutte le cause, a suggerire appunto un legame con le cause cardiovascolari.

Nell'analisi di dettaglio il rischio per l'esito composito primario era 3,40 per l'azitromicina, 2,16 per la claritromicina e 3,61 per l'eritromicina. Per la morte cardiovascolare era 1,54 per l'azitromicina e 1,48 per la claritromicina. Non sono emerse invece associazioni tra roxitromicina ed eventi cardiaci. Tradotto in termini di rischio assoluto, l'uso di un macrolide si associava a un aumento del rischio di 118,1 morti improvvisi o tachiaritmie ventricolari addizionali per milioni di cicli di trattamento e 38,2 morti cardiovascolari addizionali.

Nei pazienti con problemi cardiaci andrebbero evitati i macrolidi, scegliendo se possibile un'altra classe di antibiotici. Tra l'altro nella famiglia dei macrolidi emergono anche differenze significative al riguardo tra le varie molecole disponibili.

1. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2173-84. CDI □□□



Antidepressivi e disturbo bipolare

L'uso di farmaci antidepressivi sembra associarsi nel tempo a un aumento del rischio di mania e di disturbo bipolare.

Un gruppo di medici britannici ha disegnato uno studio di coorte basato sui dati contenuti nel database sanitario elettronico del South London and Maudsey National Health Service Trust, che si occupa della gestione dei soggetti con malattia mentale, incrociandoli con le prescrizioni di farmaci antidepressivi.¹

In totale sono stati considerati 21.012 pazienti che si erano presentati a una struttura del Servizio tra l'aprile 2006 e il marzo 2013 a causa di una depressione unipolare. L'esito primario dello studio era il tempo necessario alla comparsa di mania o di un disturbo bipolare dalla data di diagnosi di depressione unipolare.

Dall'analisi dei dati è emersa un'incidenza globale di mania/disturbo bipolare pari a 10,9/1.000 anni-persona, con un'incidenza maggiore nella fascia di età tra i 26 e i 35 anni (12,3/1.000 anni-persona). L'uso in precedenza di un farmaco antidepressivo si associava in effetti a un'incidenza aumentata di mania/disturbo bipolare (da 14,1 a 19,1 per 1.000 anni-persona). L'analisi multivariata, che ha analizzato le varie classi di farmaci ha confermato l'associazione indicando dati statisticamente significativi per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (hazard ratio 1,34, limiti di confidenza al 95% da 1,18 a 1,52) e per la venlafaxina (hazard ratio 1,35, limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 1,70).

Anche se per il momento non si può stabilire una relazione di causa ed effetto, trattandosi di uno studio osservazionale, i dati sembrano far emergere un'associazione tra uso degli antidepressivi per il trattamento di una forma unipolare e successivo sviluppo di una forma bipolare. Nella pratica quindi la terapia con questi farmaci va seguita attentamente e occorre saper cogliere per tempo eventuali viraggi verso la mania o la forma depressiva bipolare.

1. *Brit Med J Open* 2015;DOI:10.1136/bmjopen-2015-008341. CDI ■□□



Anafilassi di ferro

Tra i vari tipi di ferro utilizzabili per via endovenosa il ferro saccarato sembra essere gravato da meno rischi di anafilassi rispetto agli altri sali.

La possibilità di avere uno shock anafilattico subito dopo la somministrazione di ferro per via endovenosa è cosa nota, che si associa ad altre reazioni avverse tipiche di questa via di somministrazione (in primis lo stravasamento) che tendono a sconsigliarne l'uso. Non era però noto se il rischio fosse variabile sulla base del sale di ferro impiegato.

Uno studio statunitense¹ retrospettivo di coorte ha valutato i dati relativi a 688.183 pazienti trattati con ferro per via endovenosa all'interno del programma Medicare da gennaio 2003 a dicembre 2013. I tipi di

ferro presi in esame erano il ferro destrano, il ferro gluconato, il ferro saccarato e il più recente ferumoxitolo.

Nell'arco di 10 anni d'uso sono stati registrati 274 casi di anafilassi alla prima esposizione al farmaco e 179 ulteriori casi emersi alle successive somministrazioni di ferro. Il rischio di anafilassi alla prima somministrazione era di 68 per 100.000 trattati per il ferro destrano (limiti di confidenza al 95% da 57,8 a 78,7) a fronte dei 24 su 100.000 trattati per tutti gli altri tipi di ferro presi nel loro insieme (limiti di confidenza al 95% da 20,0 a 29,5). Ciò corrisponde a un odds ratio di 2,6 (limiti di confidenza al 95% da 2,0 a 3,3, p<0,001). Nei confronti diretti il ferro destrano aumentava di molto il rischio di anafilassi rispetto al ferro saccarato (odds ratio 3,6, limiti di confidenza al 95% da 2,4 a 5,4), al ferro gluconato (odds ratio 2,0, limiti di confidenza al 95% da 2,0 a 3,3) e al ferumoxitolo (odds ratio 2,2, limiti di confidenza al 95% da 1,1 a 4,3).

Usando come parametro di riferimento l'incidenza di anafilassi a seguito di un ciclo completo di 1.000 mg somministrati in un periodo di tre mesi, il rischio era ancora una volta maggiore con ferro destrano (82 casi su 100.000 trattati, limiti di confidenza al 95% da 70,5 a 93,1) e inferiore con il ferro saccarato (21 casi su 100.000 trattati, limiti di confidenza al 95% da 15,3 a 26,4).

Tra tutti i tipi di ferro dunque il ferro saccarato sembra essere il più sicuro da questo punto di vista e il ferro destrano il meno sicuro. Nella pratica comunque occorre tenere presente della Nota informativa importante dell'AIFA che sconsiglia l'uso del ferro per via endovenosa, se somministrabile per altra via, e che sottolinea come:

- i medicinali contenenti ferro per via endovenosa non devono essere usati nei soggetti con ipersensibilità al principio attivo
- il rischio è maggiore nei pazienti con allergie note o con patologie infiammatorie e del sistema immunitario
- i medicinali contenenti ferro devono essere sempre somministrati secondo le indicazioni di ogni singolo medicinale
- i medicinali contenenti ferro per via endovenosa devono essere somministrati solo in ambiente protetto
- il paziente va informato del rischio di anafilassi
- i medicinali contenenti ferro per via endovenosa non andrebbero usati in gravidanza.

1. *JAMA* 2015;314:2062-8. CDI □□□



Rubrica Fitovigilanza & Integratori

a cura di **Anita Conforti¹, Alfredo Vannacci²**
¹ Centro FV Veneto, ² Università degli Studi di Firenze

Piante e farmaci: amici, nemici o alleati nel cancro?

Il tema delle interazioni tra farmaci oncologici e prodotti naturali è stato recentemente al centro di due incontri con i pazienti oncologici ambulatoriali nell'ambito del Progetto Convivio presso l'Unità di Oncologia della Azienda Ospedaliera di Verona e di un evento su alimentazione e cancro tenutosi all'EXPO nel padiglione Tuber e Cereali nel mese di settembre 2015. Nel caso del Progetto Convivio, che prevede una serie di attività su tematiche di ambiti diversi svolte con l'ausilio di persone esperte, erano stati proprio i pazienti a chiedere un approfondimento sull'argomento "erbe e farmaci" e uno sguardo alla letteratura sottolinea che si tratta di una questione rilevante non solo all'estero ma anche nel nostro paese.

Da uno studio pubblicato nel 2011 basato su una raccolta di quasi 300 questionari in Piemonte emerge che un paziente oncologico su tre usa erbe, in particolare aloe, e uno su cinque usa supplementi a base di vitamine;¹ mentre un'altra ricerca italiana in pazienti con leucemia linfocitica cronica rivela che il 65% dei pazienti ricorre a medicine complementari e che tè verde e aloe sono i rimedi più usati². A parte la dimensione del problema, colpisce il fatto, comune nelle due indagini, che solo pochi pazienti parlino di questo con l'oncologo, in parte perché l'oncologo non chiede ma anche perché temono di essere scoraggiati nell'uso di erbe.

Una distinzione fondamentale è tra l'utilizzo delle erbe come antitumorali oppure come integrazione alle cure, anche se non sempre è facile tracciare questa linea di confine, dato che prevale il pensiero "tanto male non fa" e c'è sempre la speranza

di un effetto "miracoloso". Speranza alimentata da articoli su giornali dai titoli a effetto e fuorvianti, che presentano le piante (a volte anche di uso comune) come possibili rimedi contro i tumori, alla luce di dati derivati da ricerche sperimentali sulla potenziale attività su linee cellulari tumorali.

Grazie all'enorme amplificatore dei social network e attraverso il passaparola nascono quindi le domande dei pazienti. Ma lo zenzero o la curcuma o i più tradizionali aglio e cipolla sono efficaci contro i tumori? No, non sono efficaci ma alcuni studi hanno mostrato l'efficacia dello zenzero sulla prevenzione di nausea e vomito (post operatorio, da chemioterapia, da farmaci anti HIV, in gravidanza) ed è in corso in Italia uno studio randomizzato in doppio cieco su 250 pazienti in terapia con ci-

splatino utilizzando un estratto di zenzero o placebo, coordinato dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.³

Altri studi hanno mostrato che la curcuma, nota per le sue proprietà antinfiammatorie e analgesiche e utilizzata nella medicina tradizionale cinese e ayurvedica, può ridurre gli effetti collaterali dei chemioterapici (per esempio gastrointestinali) e migliorare la qualità di vita.⁴

Altre prove preliminari da studi caso-controllo indicano che l'assunzione di elevate quantità di aglio e cipolla potrebbero ridurre il rischio di tumore allo stomaco, secondo una meta-analisi pubblicata nel 2015 da epidemiologi dell'Istituto Mario Negri di Milano.⁵

Si può quindi fino a qui affermare che piante e farmaci possono essere amici o alleati, ma attenzione: non tutto ciò che è naturale è innocuo. Vi sono specie di piante tossiche, nell'ambito della stessa specie possono esistere alcuni generi tossici e nella stessa pianta possono essere tossiche alcune parti e altre no. Della borragine per esempio si possono usare i semi ed estrarne l'olio, mentre nelle foglie e nei fiori sono contenuti alcaloidi epatotossici, così come nelle foglie dei pomodori.

Infine le erbe possono interferire con l'azione dei farmaci che il paziente sta assumendo? Questo è un capitolo in gran parte sconosciuto, anche se oggi sappiamo che alcune erbe possono aumentare o diminuire l'assorbimento e il processo di trasformazione di farmaci nel nostro organismo. Per esempio prodotti di uso assai comune come iperico e ginkgo sono degli induttori di alcuni isoenzimi della famiglia dei citocromi e possono aumentare il metabolismo di farmaci antitumorali, diminuendone l'efficacia, mentre pompelmo e aglio sono inibitori dei citocromi e potrebbero avere conseguenze opposte. Tutte ricerche *in vitro*, ma quali di queste si traducono in interazioni clinicamente rilevanti una volta assunte? Finora ci sono poche informazioni, ma ciò non significa che il problema sia poco rilevante, quanto che è sicuramente poco studiato.

Riguardo ai farmaci oncologici alcuni dati *in vitro* e osservazioni cliniche vanno nella stessa direzione, come l'induzione del CYP3A4 da parte dell'iperico e la corrispondente diminuzione dei livelli ematici di irinotecan ed etoposide; in altri casi il dato *in vitro* non si traduce in una evidenza clinica.⁶

Dal momento che siamo solo all'inizio della comprensione delle interazioni tra farmaci oncologici e preparati a base di piante, una chiara e "coraggiosa" comunicazione tra il paziente e il medico è indispensabile sia per ottenere nuove informazioni ma soprattutto per evitare rischi o danni.

Bibliografia

1. Qual Life Res 2011;20:683-90. **CDI** □□□
2. Leukemia Lymphoma 2014;55:841-7.
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01887314?term=ginger+Italy&rank=1>
4. Phytother Res 2014;28:1461-7. **CDI** □□□
5. Mol Nutr Food Res 2015;59:171-9. **CDI** □□□
6. Cancer Treat Rev 2013;39:773-83. **CDI** ■■■□



Antonio e la Cannabis

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

Antonio, 73 anni, soffre da circa 15 anni di sclerosi multipla nella forma primaria progressiva. Da tempo ormai presenta un'andatura atassica, talora barcolla, vacilla, le mani hanno progressivamente perso forza e vigore ed è comparso un fine tremore. Nell'eloquio è esitante e negli ultimi tempi ha manifestato una certa labilità emotiva, tanto che su suggerimento del neurologo ha iniziato l'assunzione di un antidepressivo (citalopram). Da anni segue con costanza un trattamento fisioterapico riabilitativo e assume miorilassanti (baclofene e clonazepam) per migliorare la rigidità spastica. Come terapia aggiuntiva assume un calcioantagonista (nitrendipina) per una lieve ipertensione arteriosa e un broncodilatatore a lunga durata d'azione per una BPCO.

Negli ultimi mesi, per il peggioramento della rigidità e dell'ipertonia e per la comparsa di spasmi dolorosi, soprattutto nelle ore notturne, il neurologo ha convinto Antonio a iniziare una nuova terapia con un medicinale a base di derivati di *Cannabis sativa*. Dopo una iniziale fase di titolazione di dosaggio, il trattamento ha previsto otto applicazioni giornaliere (16,2 mg di tetraidrocannabinolo al giorno). Dopo un paio di mesi dall'inizio della terapia, il paziente è visibilmente aumentato di peso (9 kg), risulta affaticato, dispnoico, le caviglie e i piedi sono francamente edematosi tanto da non riuscire a calzare un paio di scarpe. La moglie riferisce che i dolori crampiformi notturni sono migliorati ma non l'insonnia, mentre durante la giornata il marito è soporoso, poco reattivo, con frequenti cadute accidentali e inoltre lamenta nausea, ha una stitichezza ostinata e un'importante alitosi. Gli accertamenti di laboratorio eseguiti sono nei limiti di norma così come gli accertamenti cardiologici. A distanza di qualche settimana permane un'inversione del ritmo sonno-veglia e la presenza di cadute, mentre il peso rimane costante. Alla visita di controllo il neurologo decide la sospensione del cannabinoide.

C'è una spiegazione a tutto

Il nabixilolo è una formulazione oromucosale a base di tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) nel rapporto 1:1 ed è registrato in Italia per il trattamento dei sintomi correlati a spasticità nei pazienti con sclerosi multipla. Gli effetti di THC e CBD sono riconducibili alla loro interazione con i recettori per gli endocannabinoidi endogeni diffusamente presenti nell'organismo e coinvolti nella regolazione di numerosi processi fisiologici. A oggi sono state identificate due popolazioni recettoriali: i recettori CB₁, espressi largamente nel sistema nervoso centrale ma recentemente identificati anche a livello periferico (per esempio nei vasi sanguigni e nel tratto gastrointestinale) e i recettori CB₂, localizzati principalmente a livello del sistema immunitario.

Il paziente in esame ha alcune caratteristiche peculiari perché dopo solo due mesi di terapia, si è osservata la comparsa di numerosi eventi avversi che, seppur non gravi, hanno comunque limitato la qualità di vita.

L'incremento del peso è da ascrivere all'effetto esercitato dal THC sui recettori CB₁ ipotalamici. I cannabinoidi, infatti, possiedono un'azione anabolica facilitando l'introito alimentare stimolando, quando il "segnale" è in eccesso, l'accumulo di grasso. Alcune prove indicano che tale azione sia mediata dalla riduzione dei livelli di leptina. Quest'ormone rappresenta, infatti, il primo segnale attraverso il quale l'ipotalamo modula il senso di sazietà e il metabolismo energetico mediante la produzione di neuropetidi che riducono il senso di fame. Pertanto, la riduzione di livelli di leptina esercitata dal THC determina una generale azione oressizzante, fenomeno noto tra i consumatori di *Cannabis*.¹

Le frequenti cadute sono riconducibili alla presenza nel paziente di più fattori di rischio quali l'atassia da sclerosi multipla, la frequente sedazione/vertigine indotta dai cannabinoidi e, infine, la riduzione della spasticità in un soggetto la cui forza muscolare non è ormai più sufficiente per garantire un'adeguata postura.²

L'edema alle caviglie e la stitichezza sono eventi non ripor-

tati in scheda tecnica ma, presumibilmente, causati da un'azione sinergica del calcioantagonista assunto dal paziente e il nabixilolo. Alcune prove indicano che il cannabinoide endogeno anandamide, legandosi al recettore CB₁, induce rilassamento della muscolatura liscia dei vasi attraverso l'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti.³ La vasodilatazione che ne consegue determina un aumento della pressione idrostatica del microcircolo degli arti inferiori, con comparsa di edema. Tale effetto potrebbe essere inoltre accentuato dall'effetto inibitore esercitato dal THC sul citocromo CYP3A4, enzima responsabile del metabolismo di nitrendipina, con conseguente possibile aumento della concentrazione plasmatica del calcioantagonista.

Una ipotesi plausibile per l'inversione del ritmo sonno-veglia manifestata dal paziente potrebbe trovare spiegazione negli effetti opposti di THC e CBD sul recettore CB₁. In particolare, tra gli effetti del CBD si annovera un aumento della vigilanza che si contrappone al soporifero effetto sedativo indotto dal THC.⁴ Resta da valutare se la concomitante assunzione di un antidepressivo possa essere una concausa del disturbo del sonno riferito dal paziente.

A oggi, nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono registrate 148 sospette reazioni avverse da nabixilolo, di cui 33 gravi, 110 non gravi e 5 senza indicazione della gravità. In particolare, sono registrati 5 casi di insonnia (2 definiti come gravi) e 8 casi di sonnolenza (non gravi).

Marialisa Viero¹, Umberto Gallo², Mariassunta Miscio³, Daniel Dumitru Tinjala², Anna Maria Grion²

¹ MMG ULSS 16, Padova; ² SC Assistenza Farmaceutica, ULSS 16 Padova; ³ Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, Regione Veneto

Bibliografia

1. Nature 2001;410:822-5. **CDI** ■■■□
2. JAMA 2015;312:2456-73. **CDI** □□□
3. Pharmacol Therapeut 2002;95:191-202. **CDI** □□□
4. Chemist Biodiver 2007;4:1729-43. **CDI** ■■■■

Ridurre gli errori in terapia

Che cosa succede

L'Agenzia europea dei medicinali ha pubblicato una nuova guida di buona pratica corrente sugli errori in terapia medica al fine di migliorare la segnalazione degli eventi avversi e di prevenire gli eventi stessi.

Oltre alla guida, rivolta a tutti gli *stakeholder* del farmaco, l'EMA ha lanciato anche una nuova pagina web dove gli operatori sanitari e i cittadini possono trovare informazioni utili per ridurre il rischio di errore con alcuni farmaci che richiedono particolare attenzione nella somministrazione o in altre fasi del processo terapeutico.

Qual è il problema

Un errore nella terapia può essere definito come un errore nell'uso di una medicina che può esporre il paziente a pericoli. Gli errori di medicazione possono verificarsi per vari motivi nelle varie fasi del processo: durante la prescrizione, durante la dispensazione, durante la conservazione, durante la preparazione o la somministrazione del farmaco. Si stima che tra il 18,7% e il 56% delle reazioni avverse nei pazienti ricoverati siano dovute a errori di terapia.

Occorre quindi ridurre il rischio che gli errori si verificano e che una volta verificatisi portino a conseguenze per la salute del paziente. Per tutti i farmaci la presentazione, l'etichettatura e la scheda tecnica dovrebbero servire proprio a prevenire gli errori di medicazione, ma in molti casi occorrono misure ulteriori e tra queste per esempio i programmi educativi sia per gli operatori sanitari sia per i pazienti. E' anche fondamentale che tutti gli errori che portano a reazioni avverse vengano riportati nel database Eudra-

vigilance. In questo senso è di aiuto la nuova guida pratica dell'EMA che è suddivisa in due parti: nella prima si spiega come sospettare una reazione avversa dovuta a un errore terapeutico, come registrarla, segnalarla e valutarla; nella seconda parte si chiariscono i principi del *risk management* riguardo agli errori terapeutici, si descrivono i più frequenti tipi di errore e si forniscono le basi per ridurre il rischio.

Conclusioni

La lettura della nuova guida può essere molto utile per tutti gli operatori sanitari coinvolti nella terapia farmacologica: dai farmacisti, ai medici, agli infermieri.

EMA, novembre 2015, www.ema.europa.eu



Vaccino anti HPV sicuro

Che cosa succede

L'EMA ha condotto una revisione delle evidenze relative al vaccino anti HPV e alla supposta comparsa di sindrome dolorosa generale complessa (CRPS) e tachicardia posturale ortostatica (POTS) in seguito alla sua somministrazione.

Qual è il problema

Sulla base di alcune segnalazioni di casi di CRPS e POTS in ragazze sottoposte al vaccino, sono stati analizzati i dati disponibili su oltre 80 milioni di vaccinate.

La sindrome dolorosa generale complessa è una sindrome cronica dolorosa definita come un dolore persistente che è sproporzionato con l'evento scatenante (tipicamente un episodio di trauma o immobilizzazione dell'arto)

ed è associata ad alterazioni di sensibilità, sudorazione, motilità e distrofie cutanee, è generalmente limitata a un singolo arto. La tachicardia posturale ortostatica è una condizione in cui la frequenza cardiaca aumenta in maniera anomala mentre ci si siede o ci si alza, e si associa a sintomi come vertigini, debolezza, svenimento, mal di testa, dolori, disturbi, nausea e stanchezza. In alcuni pazienti la qualità di vita può essere scadente. E' riconosciuto che tali sindromi si verificano nella popolazione generale, incluse le adolescenti, indipendentemente dalla vaccinazione. Dalla revisione non è emersa alcuna associazione tra la somministrazione del vaccino e le due condizioni.

Conclusioni

In base agli esiti della revisione l'EMA continua a consigliare la vaccinazione anti HPV e non ha trovato elementi che inducano a modificare le informazioni del prodotto.

EMA, novembre 2015, www.ema.europa.eu

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

- CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XXI - n. 91, novembre-dicembre 2015
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo (UNIVR, AOUI Verona)

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)
Coordinatore editoriale: Pietro Dri (Zadig)

Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

Comitato di redazione
coordinatore: L. Magro³

C. Biagi¹, E. Buccellato¹, A. Cocci², A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹, R. Satolli⁶, M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴

¹ Centro FV Emilia-Romagna, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Veneto, ⁴ Università di Firenze, ⁵ Università di Pisa, ⁶ Zadig

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: Giovanna Smiriglia

Redazione

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876
e-mail: focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it
sito: <http://www.farmacovigilanza.eu>

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