

FOCUS

farmacovigilanza



► M A R Z O 2 0 1 3 ◀

Comunicazione e informazione sulla sicurezza dei farmaci

Antonio Addis

responsabile Area Governance della Ricerca,
Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna

Provate a trovare qualcuno che sostenga l'inutilità dell'informazione in farmacovigilanza. Sono sicuro che non avrete molto successo. Nonostante ciò, non vi sono indicazioni chiare su come e soprattutto quando debbano essere utilizzati gli strumenti per informare e comunicare tutti i dati ritenuti necessari ad aumentare la sicurezza dei farmaci. Insomma, anche se la nuova regolamentazione europea dedica ampio spazio, nell'ambito del Risk Management Plan, alle attività "educational", se volete avere un'idea concreta di che cosa si possa fare – o di che cosa possiamo aspettarci – in termini di informazione e/o comunicazione quando si fa farmacovigilanza troverete diverse difficoltà. Innanzitutto vale forse la pena intendersi sui termini. L'attività di informazione sulla sicurezza dei farmaci riguarda tutta quella sfera di dati e di nozioni che, a partire dal disastro della talidomide, gli enti regolatori internazionali mettono a disposizione di prescrittori, operatori sanitari e pazienti. Di fatto fin dagli anni sessanta non è più lasciato alle sole aziende farmaceutiche il compito di informare operatori sanitari e pazienti circa i rischi a cui si espongono assumendo un medicinale.

In pratica, le schede tecniche per i prescrittori e i foglietti illustrativi per i pazienti svolgono un ruolo che nel tempo possiamo dire che è addirittura migliorato in termini di linguaggio ed efficienza. Tutto ciò, però, non risolve la possibile attività di comunicazione necessaria a governare il rischio associato a un farmaco. Quest'ultima attività prevede infatti un ruolo più attivo e il coinvolgimento di chi riceve le informazioni e non si accontenta di avere disponibili i dati sulla sicurezza. Da questo punto di vista gli strumenti devono poter

>> segue a pagina 8

Per l'informazione indipendente

E' di pochi giorni fa la notizia della pubblicazione di un nuovo bollettino bimestrale, Infarma, accessibile sul sito web dell'ULSS 20 del Veneto (<http://www.ulss20.verona.it/infarma.html>). Il bollettino vuole rappresentare il proseguimento di *Dialogo sui farmaci*, la rivista che con l'ultimo numero del 2012 annunciava la chiusura delle pubblicazioni a causa di difficoltà economiche. Nell'editoriale il direttore citava anche, tra le ragioni della fine delle pubblicazioni, lo scarso interesse delle istituzioni nazionali e regionali per l'informazione indipendente, la apparente scarsa sensibilità degli operatori, e la frammentazione delle attività di informazione sul farmaco in Italia.

La scomparsa di *Dialogo sui farmaci* è l'ultima di una moria di testate che costituivano il nucleo dell'informazione indipendente. In questo panorama la parte del leone l'ha fatta l'AIFA, che dal 2009 ha praticamente azzerato le sue pubblicazioni: *Bollettino di informazione sui farmaci (BIF)*, *Reazioni*, *Clinical Evidence edizione italiana*, *Guida all'uso dei farmaci*, *Farmaci e gravidanza*, *Farmaci e bambini*. Questa scelta si rivela miope, vista l'importanza di una comunicazione razionale e indipendente in un'area pesantemente presidiata dall'informazione commerciale, non indipendente per definizione, e spesso non obiettiva. Chi ha la pazienza di scorrere il sito web dell'AIFA rimane oggi sconsigliato.

Per quanto riguarda le regioni, da parte loro c'è stata una grande attenzione al problema della spesa farmaceutica e meno alle questioni di appropriatezza e di formazione del personale sanitario. Quello che non ci trova d'accordo con l'ultimo editoriale di *Dialogo sui farmaci* è l'affermazione secondo cui non ci sarebbe interesse da parte degli operatori: capita spesso, nei corsi di aggiornamento, di vedere ancora proiettate le pagine del *BIF*, e costantemente viene chiesto come mai il *BIF* ha sospeso le pubblicazioni. Quello che invece manca è l'abitudine dei medici di spendere per informarsi: per anni sono stati bombardati da stampa sponsorizzata gratuita, in cui a volte era difficile distinguere tra l'informazione documentata e quella promozionale.

Sicuramente una maggior armonizzazione delle riviste indipendenti rimaste sarebbe auspicabile quanto prima. Da parte nostra siamo stati da sempre favorevoli a discutere su forme di coordinamento e condivisione per rendere l'informazione indipendente in Italia più incisiva e diffusa.

Con questo spirito *Focus Farmacovigilanza* continuerà le sue attività.

La redazione di *Focus Farmacovigilanza*

Sommario

- 2 **FANS e coxib pesano sul cuore**
- 3 **Inibitori della colinesterasi e bradicardia**
- 6 **Sindrome insulinica autoimmune da acido lipico**
- 7 **L'ittero colestatico del giovane Matteo**

Sicurezza cardiovascolare dei FANS: epidemiologia e farmacologia

FANS tradizionali e coxib non sono poi così diversi se sulla bilancia si pongono gli effetti avversi gastrointestinali e cardiovascolari

A distanza di 8 anni dal ritiro del rofecoxib, l'EMA ha pubblicato le conclusioni della terza review sulla sicurezza cardiovascolare dei farmaci antinfiammatori non steroidei tradizionali.¹

Tra storia e definizioni

Con l'etichetta di FANS tradizionali si intendono i FANS sviluppati prima della scoperta che la loro efficacia è legata all'inibizione dell'isoforma 2 dell'enzima ciclossigenasi (COX-2), mentre la loro tossicità gastrointestinale è dovuta all'inibizione dell'altra isoforma, la COX-1. Gli studi sulla COX-2 hanno spinto l'industria farmaceutica a produrre FANS selettivi per quest'isoforma, definiti coxib, supponendone una ridotta tossicità gastrointestinale. A tale rischio ridotto si è però accompagnato un aumentato rischio di eventi tromboembolici, chiaro per i coxib, meno chiaro per i FANS tradizionali. L'EMA ha concluso che il rischio cardiovascolare del diclofenac è superiore agli altri FANS tradizionali, e comparabile a quello dei coxib, definiti come "other painkillers".

I FANS tradizionali in commercio in Europa sono una cinquantina, mentre i coxib in commercio sono solo tre (celecoxib, etoricoxib e parecoxib) e sembrano peraltro avere un rischio cardiovascolare molto differente tra loro. Inoltre, tutti i FANS sono più selettivi sulla COX-2 che sulla COX-1 e tutti tendono a perdere la loro selettività in maniera dose-dipendente. In altre parole, i coxib non sono un'altra classe di farmaci, ma sono dei FANS resi "diversi" solo per questioni di marketing. Inoltre, definire i coxib "painkillers" non è particolarmente appropriato, dato che l'enzima chiave per la trasmissione del dolore è la COX-1, inibita solo ad alte dosi dai FANS più selettivi, coxib compresi.

L'equilibrio tra gastrotossicità e tossicità cardiovascolare

La maggior parte dei nuovi dati disponibili sulla tossicità cardiovascolare dei FANS proviene dallo studio SOS - Safety of NSAIDs (www.sos-nsaids-project.org). Il progetto SOS è uno studio traslazionale che ha valutato la sicurezza cardiovascolare e gastrointestinale dei FANS grazie a una revisione sistematica della letteratura e all'uso combinato di database contenenti i dati clinici e farmacologici di 30 milioni di cittadini europei.

La revisione sistematica è iniziata con una valutazione dei risultati degli studi clinici controllati e randomizzati e delle metanalisi pubblicate fino alla fine del 2008.² Gli unici dati di qualità provengono dagli studi effettuati sui coxib e i FANS tradizionali di controllo (ibuprofene, naprossene e diclofenac). I risultati dei trial clinici randomizzati sono dunque molto limitati e sono in linea con la farmacologia e il grado di selettività per la COX-2:³ il naprossene è il meno selettivo dei tre FANS tradizionali, quindi il più gastrolesivo, ma anche il meno cardiottossico; il diclofenac è il più selettivo dei tre ed è quindi il meno gastrolesivo, ma il più cardio-

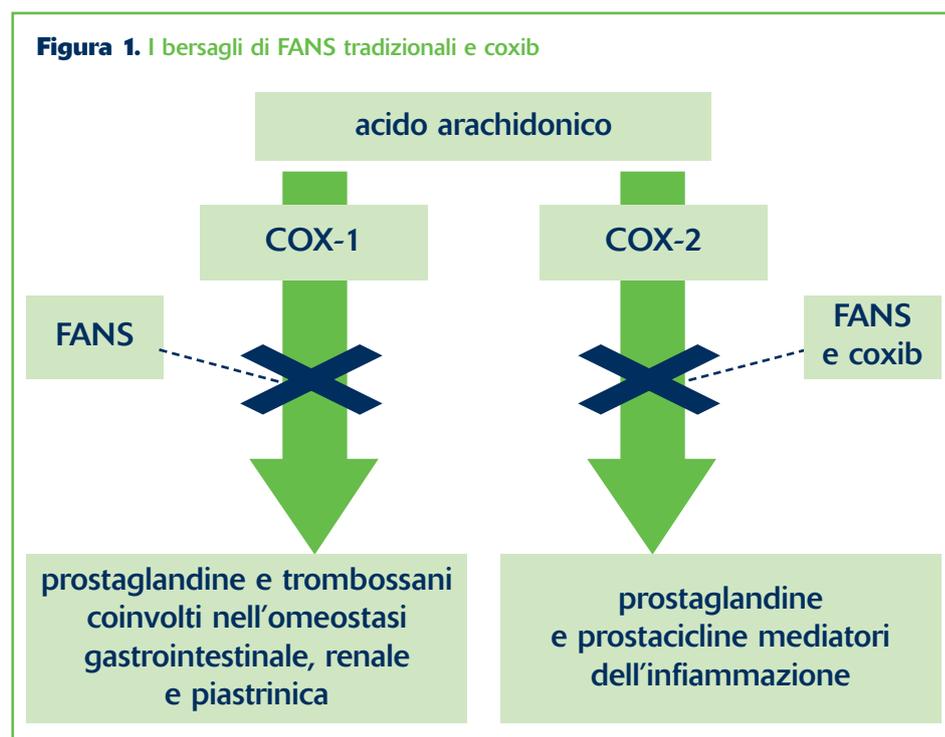
tossico. Meno chiari sono invece i dati sull'ibuprofene, che può essere considerato meno gastrolesivo del naprossene e meno cardiottossico del diclofenac. I dati relativi al celecoxib non si discostano molto da quelli del diclofenac, mentre sull'etoricoxib non è possibile trarre conclusioni dai dati dei trial clinici.

Che cosa dicono gli studi osservazionali

La revisione sistematica è continuata con la valutazione dei risultati degli studi osservazionali. Nessun FANS sembra aumentare il rischio di ictus rispetto al gruppo di controllo.⁴ Di contro, diclofenac, etoricoxib, etodolac e indometacina riportano un rischio aumentato di infarto del miocardio, comparabile a quello del rofecoxib. Per il meloxicam, l'aumento del rischio esiste ma è meno evidente, mentre naprossene e celecoxib non aumentano il rischio d'infarto del miocardio rispetto ai controlli (non utilizzatori di FANS o vecchi utilizzatori).⁵

I dati non ancora pubblicati

L'ultima parte dello studio SOS ha invece analizzato i dati riferibili a 30 milioni di cittadini europei e ai FANS più utilizzati



in Europa. I dati definitivi non sono ancora pubblici, né pubblicati. Dati preliminari confermano comunque un rischio tromboembolico aumentato per il diclofenac e l'etoricoxib, mentre il celecoxib e gli altri FANS tradizionali hanno un rischio comparabile tra loro. A oggi, il progetto SOS non ha ancora analizzato l'effetto delle dosi di FANS e della durata della terapia sul rischio cardiovascolare.

In attesa di questi dati, l'EMA consiglia di utilizzare i FANS alle dosi più basse possibili e per il minor tempo possibile. Questo consiglio è dettato da una lo-

gica empirica, ma non considera la farmacologia dei FANS e non tiene veramente conto di due elementi:

1. il rischio cardiovascolare dei FANS a basse dosi, alcuni dei quali non soggetti a prescrizione medica, non è stato studiato con precisione;
2. la selettività sulla COX-2 si riduce all'aumentare della dose e dunque basse dosi di farmaci molto selettivi per la COX-2, come diclofenac o etoricoxib, potrebbero addirittura essere più cardiotossiche delle alte dosi, in particolare nei pazienti ad alto rischio.

**Francesco Salvo¹,
Miriam Sturkenboom²,
Nicholas Moore¹**

¹ Université Bordeaux Segalen,
INSERM U657

² Erasmus Medical Center

Bibliografia

1. www.ema.europa.eu
2. Clin Pharmacol Ther 2011;89:855-66.
CDI ■□□
3. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011;109(S1):4.
4. Pharmacoepidem Drug Saf 2011;20:1225-36.
CDI ■□□
5. Pharmacoepidem Drug Saf 2009;18:S207.

Gli effetti sul cuore degli inibitori della colinesterasi

Bradycardia, spesso misconosciuta, e sincopi sono possibili con i farmaci che inibiscono la colinesterasi, usati nei casi di demenza di Alzheimer e non solo

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi

Gli inibitori della acetilcolinesterasi (AChE-I), quali il donepezil, la galantamina e la rivastigmina, sono gli unici farmaci, assieme alla memantina (antagonista del recettore del glutammato) che hanno ottenuto l'indicazione per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer, ma sono in realtà impiegati anche per trattare altri tipi di demenza.^{3,4} Essi agiscono bloccando reversibilmente l'attività dell'acetilcolinesterasi, enzima deputato alla rapida idrolisi dell'acetilcolina, aumentando così i livelli centrali del neurotrasmettitore.

Il consumo medio di inibitori della acetilcolinesterasi stimato in Italia dal 2008 al 2010 ammonta a 0,974 DDDs per 1.000 abitanti/die (defined daily dose) per il donepezil, 0,448 DDDs per 1.000 abitanti/die per la rivastigmina, 0,112 DDDs per 1.000 abitanti/die per la galantamina e 0,211 DDDs per 1.000 abitanti/die per la memantina. Gli effetti avversi più spesso riportati sono diarrea, nausea, vomito e più raramente effetti cardiovascolari.²

I NUMERI DELLA DEMENZA

Il termine demenza deriva dal latino *dementia*, senza mente. La caratteristica essenziale di una demenza è lo sviluppo di molteplici deficit cognitivi che comprendono la compromissione della memoria e almeno una delle seguenti alterazioni cognitive: afasia, aprassia, agnosia o un'alterazione del funzionamento esecutivo. Tali deficit cognitivi devono essere sufficientemente gravi da provocare una significativa riduzione della capacità di svolgere le comuni attività della vita quotidiana e devono rappresentare un deterioramento rispetto a un precedente livello di funzionamento.

La malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza, rappresentando dal 50% al 75% dei casi, soprattutto nelle fasce di età più avanzate. La demenza fronto-temporale spiega circa il 2-25% di tutte le demenze, la demenza vascolare il 10-20%, le demenze miste il 10-30% e la demenza a corpi di Lewy il 5-10%.¹

A livello mondiale si stima che nel 2010 fossero 36,5 milioni le persone affette da demenza, con 7,7 milioni di nuovi casi ogni anno e un nuovo caso di demenza ogni 4 secondi. Dato l'aumento della durata della vita, si stima che il numero di persone affette da demenza raddoppierà ogni 20 anni, fino a 65,7 milioni nel 2030 e 115,4 milioni nel 2050.²

La bradicardia spesso misconosciuta

E' stato evidenziato come l'inizio di una terapia con inibitori della acetilcolinesterasi sia associato a un raddoppio del rischio di ospedalizzazione per bradicardia.⁵ Questa cardiotossicità è spesso misconosciuta dai clinici tanto che nel 50% dei pazienti ricoverati per bradicardia tale terapia viene nuovamente prescritta.⁵ Se questi farmaci non vengono riconosciuti come causa della bradicardia sintomatica, il paziente può andare incontro a serie conseguenze, oltre che a indagini costose.⁶ Un recente studio non ha rilevato una correlazione tra l'uso di inibitori della acetilcolinesterasi e l'incremento di ef-

fetti cronotropi negativi, ipotensivi o aritmie in anziani con malattia di Alzheimer;⁷ in un altro studio, invece, è stato evidenziato un modesto rischio di bradicardia, ma a dosaggi elevati.⁴

A questo proposito bisogna comunque ricordare che la bradiaritmia può essere transitoria⁶ e un controllo elettrocardiografico può non rilevarla. Inoltre i criteri di eleggibilità negli studi clinici spesso escludono i pazienti più fragili, cioè quelli più anziani con comorbidità importanti e polifarmacoterapia, e questo può creare un *bias* importante nella valutazione rischi/benefici di un farmaco nella popolazione bersaglio.⁸ Tuttavia, non è ancora chiaro quale sia la percentuale di bradicardia o sincope

da inibitori della acetilcolinesterasi nella pratica clinica quotidiana. Dobbiamo ricordarci che i pazienti con demenza hanno un'elevata prevalenza di instabilità neurocardiovascolare, che può manifestarsi con bradiaritmia, sindrome vasovagale, sindrome del seno carotideo, ipotensione ortostatica e ipotensione post prandiale.⁹ Nella pratica clinica quotidiana i pazienti che assumono questi farmaci sono mediamente più anziani e hanno comorbidità più importanti di quelli arruolati negli studi clinici; inoltre la percentuale di sospensione della terapia è più alta nei pazienti non rappresentati negli studi clinici, probabilmente anche per la maggiore incidenza di reazioni avverse da farmaco.¹⁰ Secondo alcuni autori, l'uso di inibitori della acetilcolinesterasi, oltre che alla bradicardia, sarebbe associato nei pazienti anziani con demenza a un incremento di incidenza di sincope, impianto di pacemaker e frattura di femore.⁶ Bisogna sottolineare che i pazienti con demenza che vanno incontro a una frattura di femore hanno un elevato rischio di ulteriore declino funzionale, istituzionalizzazione e morte.¹¹

L'ipotetico meccanismo d'azione

Gli inibitori della acetilcolinesterasi

svolgono il loro effetto farmacologico, anche a livello cardiaco, amplificando e prolungando la risposta colinergica. Una possibile spiegazione del loro effetto sul cuore è legata al fatto che i recettori muscarinici, soprattutto del sottotipo M2, sono presenti in gran numero nel tessuto di conduzione del miocardio, a livello del nodo seno-atriale e del nodo atrio-ventricolare e sono responsabili della risposta colinergica cardiaca di tipo cronotropo negativo e dromotropo negativo (allungamento all'elettrocardiogramma del tratto PR, fino allo sviluppo di un blocco atrio-ventricolare).^{12,13} In minor misura sono presenti recettori muscarinici M2 sia nel miocardio atriale sia in quello ventricolare aspecifico e questi sono responsabili della risposta inotropica e batmotropa negativa al segnale colinergico.^{12,13}

In pratica

I dati sopra riportati sottolineano la necessità, soprattutto nei pazienti con importanti comorbidità cardiologiche, di una attenta valutazione del rapporto rischi/benefici prima di iniziare, e nel prosieguo, di una terapia con inibitori della acetilcolinesterasi, che va poi sottoposta a un attento monitoraggio. Nel caso si manifestasse una sincope, come

consigliato anche dai criteri di Beer's, è importante la sospensione della terapia con inibitori della acetilcolinesterasi.¹⁴

Luca Pellizzari¹, Ermelinda Viola²

¹ III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

² Servizio di farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

Bibliografia

1. Micromedex 2.0.
2. Archives of Medical Research 2012;43:600-8. **CDI** □□□
3. J Gerontol 2010;58:64-8. **CDI NS**
4. J Am Geriatr Soc 2009;57:1997-2003. **CDI** □□□
5. PLoS Med 2009;DOI:10.1371/journal.pmed.1000157 **CDI** ■■□
6. Arch Intern Med 2009;169:867-73. **CDI** □□□
7. Am J Alzh Dis Other Dement 2012;27:171-4. **CDI** □□□
8. N Engl J Med 2012;367:1972-4. **CDI** □□□
9. Ann N Y Acad Sci 2002;977:183-95. **CDI NS**
10. Can J Clin Pharmacol 2004;11:e274-85. **CDI** □□□
11. Lancet 2001;357:1264-5 **CDI NS**
12. Physiol Rev 1994;74:323. **CDI NS**
13. Eur J Pharmacol 1978;52:235-8. **CDI NS**
14. J Am Geriatr Soc 2012;60:616-31. **CDI** ■□□



DALLE AGENZIE

La raccomandazione dell'EMA sullo stronzio ranelato

Che cosa succede

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha raccomandato restrizioni per l'uso dello stronzio ranelato dopo una rivalutazione dei dati che mostrano un aumento del rischio di malattie cardiache. Lo stronzio ranelato è un farmaco usato per il trattamento dell'osteoporosi.

Qual è il problema

La revisione dell'EMA è stata effettuata nell'ambito di una valutazione rischio-beneficio di routine. I dati principali sono stati ottenuti da studi clinici in circa 7.500 pazienti in post menopausa trattate con placebo o con stronzio ranelato: le donne in trat-

tamento attivo avevano un rischio aumentato di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo di controllo, anche se non c'era un aumento conseguente della mortalità.

Conclusioni

Il PRAC ha concluso che è necessaria un'ulteriore rapida valutazione. Mentre questa valutazione è in corso il Comitato raccomanda di:

- usare il farmaco solo per il trattamento dell'osteoporosi grave in donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture e di osteoporosi grave negli uomini ad aumentato rischio di fratture;
- non usare lo stronzio ranelato in pazienti con storia attuale o passata di cardiopatia ischemica (come l'angina o un attacco cardiaco), arteriopatia periferica o malattia cerebrovascolare;

- non usare lo stronzio ranelato nei pazienti con ipertensione non adeguatamente controllati dal trattamento.

A ciò si aggiungono le raccomandazioni già emesse nel 2012:

- non usare il farmaco in pazienti con trombosi venosa o storia di trombosi venosa;
- non usare il farmaco nei pazienti temporaneamente o definitivamente immobilizzati.

La raccomandazione del PRAC sarà ora trasmessa al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile di tutte le questioni concernenti i medicinali per uso umano, il quale adotterà un parere.

EMA, Comunicato stampa, aprile 2012, www.ema.europa.eu



Vaccino antinfluenzale e sindrome di Guillain-Barré

Il vaccino per la pandemia influenzale del 2009 ha aumentato sì i casi di sindrome di Guillain-Barré, ma in misura tale da non sconsigliare il ricorso alla vaccinazione in queste situazioni, nelle quali i benefici superano i rischi.

All'interno del programma nazionale di vaccinazione statunitense contro il virus della pandemia influenzale AH1N1 condotto nel 2009 su circa 23 milioni di cittadini americani, era previsto anche uno stretto monitoraggio degli effetti avversi gravi. Sono stati così registrati tutti i casi di sindrome di Guillain-Barré collegata alla vaccinazione con il vaccino monovalente inattivato.¹

Sono stati riscontrati in tutto 77 casi di sindrome di Guillain-Barré, 54 dei quali nel periodo di esposizione al vaccino (da 1 a 42 giorni dopo la vaccinazione) e 23 nel periodo di confronto (da 50 a 91 giorni dopo la vaccinazione).

Alla vaccinazione si associava un incremento del rischio di sindrome di Guillain Barré (rapporto dei tassi di incidenza: 2,35, limiti di confidenza al 95% da 1,42 a 4,01, $p=0,0003$) che si traduceva in circa 1,6 casi in eccesso di sindrome di Guillain Barré per milione di soggetti vaccinati.

Secondo i ricercatori d'oltreoceano questo incremento è modesto e in linea con le stime della sindrome legata ai casi di infezione influenzale naturale. Oltre al fatto che un rischio così piccolo sarebbe difficile da rilevare nel corso delle vaccinazioni per l'influenza stagionale, in cui i numeri di vaccinati sono di gran lunga inferiori, sembra di poter affermare con buona certezza che i benefici del vaccino per la pandemia, almeno in termini di rischio di sindrome di Guillain-Barré, sono decisamente superiori ai rischi.

1. Lancet 2013;DOI:10.1016/S0140-6736(12)62189-8. CDI □□□



L-carnitina e rischio cardiovascolare

Gli integratori contenenti L-carnitina potrebbero essere associati a un aumentato rischio cardiovascolare, che sarebbe mediato dall'attività della microflora intestinale. Il segnale viene da una ricerca di base pubblicata su *Nature Medicine* e condotta nell'animale.¹

Un gruppo di ricerca statunitense ha stu-

diato nel topo gli effetti della L-carnitina, che aumenterebbe la frequenza di malattie cardiache. Perché la carnitina provochi la malattia occorre però che venga metabolizzata dalla flora batterica intestinale nel composto trimetilamina, che a sua volta è convertito in trimetilamina N-ossido. Tale trasformazione avviene allo stesso modo nell'organismo umano. Tra l'altro i vegetariani e i vegani hanno una ridotta abilità di metabolizzare la L-carnitina rispetto a chi mangia carne rossa (ricca di L-carnitina) e hanno anche una diversa composizione della flora batterica intestinale, suggerendo che l'ingestione di carne rossa favorisca in realtà la crescita di batteri che usano la L-carnitina come fonte energetica e producano quindi più metaboliti che agiscono negativamente sul cuore. I ricercatori statunitensi hanno anche visto che in effetti alti livelli di L-carnitina nel sangue si associavano a malattia cardiovascolare, ma soltanto nei soggetti che avevano anche alti livelli di trimetilamina N-ossido e che quindi avevano una flora intestinale adatta a metabolizzare la L-carnitina.

L'azione patogena della L-carnitina non sarebbe quindi diretta ma richiederebbe la sua metabolizzazione a livello intestinale e solo nei soggetti che hanno batteri a ciò deputati. La scoperta potrebbe anche spiegare perché il consumo di carne rossa sia già considerato uno dei fattori di rischio cardiovascolare: ciò non dipenderebbe dal colesterolo e dai grassi saturi, ma dal destino della L-carnitina.

Poiché la L-carnitina è contenuta in molti supplementi dietetici, i ricercatori predicono cautela nel loro uso, che potrebbe essere sconsigliato, nell'attesa di studi nell'uomo, nei soggetti già cardiopatici o con un alto rischio cardiovascolare.

1. Nature Med 2013;DOI:10.1038/nm.3145.

CDI □□□

Statine e interruzione della terapia

Uno studio retrospettivo di coorte, condotto negli Stati Uniti presso il Brigham and Women's Hospital e il Massachusetts General Hospital di Boston, sostiene che se è vero che l'interruzione del trattamento con statine a causa della comparsa di eventi avversi è comune è altrettanto vero che nella maggior parte dei casi il farmaco può essere ripreso.¹

Sono stati analizzati 107.835 pazienti in trattamento con statine dal primo gennaio 2000 al 31 dicembre 2008. Oltre la metà dei pazienti (57.292) ha interrotto almeno temporaneamente la terapia con statine, ma solo nel 17,4% dei casi era stata documentata la comparsa di un evento avverso. In 6.579 casi la statina è stata poi ripresa nell'arco dei dodici mesi successivi. La maggior parte (92,2%) dei pazienti che avevano ripreso il farmaco era ancora in terapia a distanza di 12 mesi dalla comparsa dell'evento avverso. In particolare, considerando i 2.721 pazienti che avevano ripreso la stessa identica statina, poco meno della metà (47%) aveva ripreso e tollerato la statina, addirittura assunta in alcuni casi a dosaggio superiore che in precedenza.

Secondo gli autori dello studio gli eventi avversi correlati alle statine sono comuni e portano spesso a interrompere la terapia. In realtà la maggior parte dei pazienti nei quali viene riproposta la terapia tendono poi a tollerarla senza problemi. Ciò può essere dovuto a vari fattori: alcuni eventi possono in realtà non essere stati causati dalle statine, potrebbe esistere un effetto tolleranza verso gli effetti avversi delle statine oppure ancora gli effetti si associano a singole molecole e basta sostituirla con un'altra per non osservare più l'effetto avverso.

1. Ann Intern Med 2013;158:526-34. CDI □□□

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Il sito in cui trovare
tutte le notizie
sulla sicurezza dei farmaci



Rubrica Fitovigilanza & Integratori

a cura di **Anita Conforti¹, Alfredo Vannacci²**
¹Centro FV Veneto, ²Centro FV Toscana

Una sindrome autoimmune da acido lipoico

Per conoscere e valutare i potenziali rischi associati all'uso dei prodotti naturali è attivo in Italia dal 2002 un sistema di raccolta e sorveglianza delle reazioni avverse a questi prodotti, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).¹ Il database contiene a oggi circa 850 schede di reazioni avverse da prodotti naturali. Analizzando questo database sono emersi recentemente cinque casi di ipoglicemia insorti in 4 donne e un uomo dopo l'assunzione di prodotti contenenti acido lipoico. L'acido lipoico è un acido grasso che si trova naturalmente all'interno di ogni cellula del corpo e ricopre un ruolo chiave nel metabolismo cellulare: è in grado di incrementare l'efficienza dell'insulina, ma viene impiegato soprattutto per le sue spiccate proprietà antiossidanti. In Italia è distribuito come integratore alimentare presente in quasi un centinaio di prodotti, la maggior parte per uso sportivo. È utilizzato come coadiuvante nelle situazioni di stress ossidativo, caratterizzato dall'aumento dei radicali liberi, e in caso di alterato trofismo nervoso. Viene usato nelle neuropatie periferiche: metaboliche, da compressione, virali, neuropatie iatrogene (da chemioterapici) e neuropatie in corso di dialisi.

In 4 dei 5 casi segnalati all'ISS, l'integratore era stato usato per il dolore muscolo-scheletrico (sindrome del tunnel carpale, cervicaglia, neuropatia, lombalgia) e in uno per la riduzione del peso corporeo. L'utilizzo di acido lipoico, a un dosaggio di 600 mg/die, variava da poche settimane fino a quasi un anno e quindi anche l'insorgenza dell'ipoglicemia si diversificava a seconda dei casi. Dopo l'assunzione si è verificata in tutti i 5 pazienti una grave ipoglicemia spontanea, prevalentemente postprandiale, in assenza di somministrazione esogena di insulina.

Dalle analisi cliniche sono stati rinvenuti alti livelli sierici di insulina e alti titoli di autoanticorpi anti insulina. È stata esclusa in tutti i casi la presenza di un insulinoma o di tumori pancreatici. Le reazioni descritte sono state tutte considerate gravi, con ospedalizzazione, e in un paziente la reazione ha messo in pericolo la vita.

Il primo caso riportato nel database, e successivamente pubblicato, risale al 2010.

Si tratta di una donna italiana di 70 anni che aveva assunto per 15 giorni un integratore multivitaminico contenente acido lipoico per una sindrome del tunnel carpale. La paziente non aveva assunto altri far-

maci nei giorni precedenti la comparsa dei sintomi. Gli effetti riportati sono stati sudorazione, palpitazioni e tremori, stanchezza e la crisi ipoglicemica si è presentata nel tardo periodo post prandiale in associazione con livelli sierici elevati di peptide C, di anticorpi anti insulina e di insulina, questi ultimi probabilmente dovuti alla dissociazione dell'insulina dai propri anticorpi.²

In questo e in altri 3 dei casi segnalati è stata confermata la diagnosi di sindrome insulinica autoimmune (IAS) o sindrome di Hirata. Questa condizione è comune in Asia, tanto che in Giappone risulta essere in ordine di frequenza la terza causa di ipoglicemia, è invece meno diffusa nella popolazione caucasica.³ La forte associazione tra la popolazione giapponese e questa sindrome potrebbe essere spiegata dell'elevata prevalenza di specifici alleli del sistema di istocompatibilità HLA nella popolazione asiatica, che conferiscono una predisposizione a questa patologia. L'analisi dei dati presenti in letteratura rileva infatti una forte associazione tra la sindrome e l'HLA DR4.⁴ In uno studio il 96% dei pazienti giapponesi con questa sindrome (49/51) presentava infatti il genotipo DR4 e di questi 42 avevano l'allele DRB1*0406 che sembra giocare un ruolo importante nella risposta anticorpale.^{5,6}

Nella maggior parte dei casi la sindrome ipoglicemica è transitoria e si risolve spontaneamente entro 3-6 mesi dalla diagnosi, soprattutto quando vengono sospesi i farmaci sospetti. La dieta, attraverso l'assunzione di pasti piccoli e frequenti con un ridotto contenuto di carboidrati, può fornire un primo beneficio al paziente. Tuttavia in alcuni casi, in cui la risoluzione è più complicata, si possono utilizzare farmaci immunosoppressori, steroidi o plasmaferesi al fine di abbassare il titolo autoanticorpale.⁷ L'ampio utilizzo di acido lipoico come integratore alimentare potrebbe portare a un aumento dei casi di sindrome insulinica autoimmune. È importante quindi porre attenzione nel controllare l'insorgenza di crisi ipoglicemiche correlate a questa patologia dopo l'utilizzo di acido lipoico.

**Laura Gonella¹, Francesca Menniti Ippolito²,
Gabriela Mazzanti³, Paola Angela Moro⁴**

¹Servizio di farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma

⁴Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda, Milano

Bibliografia

1. Pharmacoepidem Drug Saf 2008;17:626-35. **CDI** □□□
2. Diabetes Care 2011;34:e146. **CDI** □□□
3. Diab Res Clin Practice 1994;oct 24, Suppl:153-7. **CDI NS**
4. Lancet 1992;339:393-5. **CDI NS**
5. Diabetes Care 2007;30:e131. **CDI NS**
6. Jpn Soc Inter Med 2007;46:237-9. **CDI NS**
7. Sao Paulo Med J 2004;122:178-80. **CDI** □□□



L'improvviso ittero di Matteo

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

Matteo è un giovane di 37 anni, seguito fin dall'adolescenza dal Centro di salute mentale della sua città per episodi di aggressività nei confronti dei familiari, con una diagnosi di "disturbo del comportamento in ritardo mentale". Il quadro psicopatologico è caratterizzato da una forte componente ansiosa, da difficoltà relazionali, da deficit cognitivo e da scarse capacità strumentali, tali da dover dipendere dalla madre nella gestione delle attività della vita quotidiana. Negli ultimi anni Matteo è stato seguito in maniera continuativa per un aumento degli episodi di aggressività, soprattutto nei confronti della madre, con colloqui ambulatoriali di supporto e terapia farmacologica con clorpromazina 25 mg/die, biperidene cloridrato 4 mg/die (nell'ultimo anno) e olanzapina 15 mg/die (assunta da una decina d'anni con dosaggio aumentato nell'ultimo anno).

Nel corso di un controllo degli esami del sangue viene riscontrato un aumento delle gammaGT, delle transaminasi e del colesterolo per cui Matteo viene inviato a una visita specialistica gastroenterologica, con ipotesi diagnostica di steatosi epatica e consiglio di completare le indagini di laboratorio e sottoporsi a un'ecografia. Dopo un anno e mezzo Matteo si presenta al Pronto soccorso per la comparsa di dolore addominale e ittero ingravescente insorti da più di una settimana. Gli esami del sangue subito eseguiti mostrano un modesto aumento delle ALT, 46 U/L (valori normali 6-40), e un notevole aumento della bilirubina totale, 24,42 mg/dl (valori normali 0,20-1,10), normali sono gli altri parametri valutati. Le varie indagini microbiologiche e immunologiche, volte a escludere la causa virale o autoimmune, risultano negative. L'ecografia e la colangio-RM non evidenziano calcolosi della colecisti e delle vie biliari, mostrando solo un leggero ispessimento delle pareti della colecisti che comunque non possono giustificare la sintomatologia del paziente. La presenza di ittero colestatico sembra quindi riconducibile ai farmaci: il principale sospettato è la clorpromazina, tuttavia tutta la terapia psicofarmacologica viene bruscamente sospesa sotto stretto controllo medico psichiatrico, in modo da prevenire eventuali turbe comportamentali. La terapia impostata durante la degenza prevede colestiramina e supplementazioni di vitamina K, vitamina D e potassio.

A conferma degli iniziali sospetti, l'analisi istologica del frustolo epatico da biopsia documenta un danno colestatico che, dopo discussione con gli anatomopatologi, viene definito come abbastanza tipico per "danno da farmaci tipo clorpromazina".

Sulla base dei pochi *case report* riportati in letteratura, viene iniziata una terapia con acido ursodesossicolico. Dopo 2 mesi circa di trattamento e quindi a 4 dall'insorgenza dell'ittero e dalla sospensione della clorpromazina, i valori di bilirubina sono rientrati nella norma, con dimissione del paziente dalla Psichiatria. Tale intervallo di tempo è legato al fatto che, per poter eseguire la biopsia epatica, è stato necessario richiedere la nomina di un amministratore di sostegno dal tribunale per la firma del consenso informato alla biopsia epatica, firma che non poteva essere fatta dal paziente per i disturbi sopra riportati che lo rendevano, di fatto, incapace di intendere e di volere. A domicilio viene consigliata una terapia con aloperidolo 2 mg/ml 40 gtt/die, acido ursodesossicolico 900 mg/die, colestiramina cloridrato 8 g/die, potassio cloruro 1.800 mg/die per bocca, lattulosio 15 ml/die, spironolattone 25 mg/die.

Nei mesi successivi si assiste a un rialzo delle transaminasi fino a 200-300 UI/l, con bilirubina totale sempre nella norma. Viene sospeso l'aloferidolo e vengono ricontrollati i marcatori virali e autoimmuni, che risultano nella norma. Le transaminasi, invece, si mantengono sempre elevate. Anche il colesterolo totale è sempre elevato, con valori costantemente sopra i 300 mg/dl. Il quadro ecografico orienta verso una steatoepatite.

La rottura dei dotti biliari intraepatici

I danni da clorpromazina a livello dell'albero biliare sono stati descritti negli anni novanta e sono stati riprodotti anche nell'animale da laboratorio con lo stesso quadro istologico, cioè "frequenti rotture della parete dei dotti biliari intraepatici con stravasamento di bilirubina coniugata nel fegato e in circolo. Scarso l'infiltrato infiammatorio nelle zone di rottura". Tale reperto fa pensare che le lesioni duttali non siano correlate a fenomeni immunologici innescati dal farmaco. Per tale motivo, nei pochi *case report* pubblicati in letteratura non viene consigliata una terapia con corticosteroidi. La guarigione, sempre riportata, avviene in tempi lunghi dai 3 ai 6-8 mesi e sembra essere correlata più alla sospensione della clorpromazina che al trattamento farmacologico con l'acido ursodesossicolico. Non si conosce la patogenesi del danno duttale da clorpromazina.

Nel caso di Matteo le lesioni istologiche erano del tutto simili a quelle riportate in letteratura, per cui l'anatomopatologo ha attribuito il danno alla clorpromazina. Anche la normalizzazione dei valori della bilirubina è avvenuta nei tem-

pi descritti in letteratura. Il rialzo delle transaminasi persistente nel tempo anche dopo la risoluzione del quadro colestatico è verosimilmente legato alla steatosi e/o steatoepatite, visti i livelli di ipercolesterolemia. Va detto però che una nuova biopsia epatica non ha confermato un quadro di steatosi o steatoepatite per cui sarà importante seguire l'andamento delle transaminasi.

Orazio Codella

Medicina Interna B, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Elena Arzenton

Servizio di Farmacologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

Bibliografia

Clin Liver Dis 2004;8:95-132. **CDI NS**

Hepatology 1988;6:369-73. **CDI NS**

Toxicol Appl Pharmacol 2013;266:430-8. **CDI □□□**

Clin Neuropharmacol 2012;35:244-53. **CDI ■□□**

Expert Opin Drug Saf 2003;2:287-304. **CDI NS**

Hepatology 2013;57:1518-29. **CDI ■■■**



>> segue da pagina 1

essere disponibili a interagire a seconda di specifici quesiti. In passato centri di informazione sui farmaci, centri antive- leni, oppure strumenti editoriali più allargati hanno cercato di assolvere a questo ruolo. In rari casi sono state le stesse agenzie regolatorie a mettere a disposizione bollettini o new- sletter. Ancora più raramente queste esigenze sono state "mi- surate" per capire la capacità di avere una reale influenza sulle attitudini prescrittive e, quindi, anche sulla capacità di influire sull'esposizione a rischi legati all'uso dei medicinali.

Fatta questa premessa è opportuno chiedersi quanto le nuove regole sulla farmacovigilanza aggiungano all'attività di co- municazione sulla sicurezza dei farmaci. Attualmente le at- tività "educational" previste dalla nuova farmacovigilanza purtroppo non danno molte risposte a questa domanda.

Una recente indagine, svolta su tutti i farmaci registrati (fino al dicembre 2011) con procedura centralizzata contenenti misure aggiuntive per la gestione del rischio e catalogate come "educational", mostra che c'è ancora molto da lavorare in que- sto campo.¹ Infatti i dati confermano che la maggior parte dei programmi costruiti per comunicare un rischio non hanno de- finito molti aspetti considerati essenziali: a chi deve essere ri- volta la comunicazione, con quali strumenti, con che tempi e con quali obiettivi? Eppure tali campagne sono considerate al momento della registrazione tanto necessarie per la ge- stione dei rischi da essere parte integrante dei piani di farma- covigilanza. La conseguenza di tutto ciò diventa ancora più preoccupante quando si rileva che la mancanza di specifiche indicazioni consente spesso alle aziende di utilizzare questi "commitment" per svolgere campagne informative del tutto prive di requisiti utili a ridurre i rischi temuti. Addirittura al- cune di queste campagne diventano attività promozionale del nuovo farmaco. Inoltre, la mancanza di questi elementi rende difficilmente misurabile l'impatto delle attività informatica e/o di comunicazione rispetto al generico obiettivo di mantenere ridotto il rischio teorico o concreto legato all'uso del farmaco.

Alle aziende vengono date indicazioni precise riguardo alla tipologia di studi a seconda di ciò che vogliono ottenere in termini di scelte regolatorie (autorizzazione, cambio di do- saggi, eccetera). Al contrario quando un farmaco porta con sé un grado di incertezza tale da rendere necessaria una par- ticolare attenzione nella comunicazione delle sue caratteri- stiche (*alert card, check list, patient information cards*, eccetera) le agenzie del nostro continente rimangono ancora piutto- sto vaghe. In questo scenario gli Stati membri si muovono poi in ordine sparso. Alcuni, approfittando di strutture de- dicate, riescono a garantire comunque una qualche valuta- zione e controllo su come l'attività di comunicazione del ri- schio viene svolta dalle aziende produttrici dei farmaci.

In generale, varrebbe la pena ribadire che la mancanza di una comunicazione adeguata sui rischi associati all'uso dei far- maci è uno dei tanti fattori di rischio (non il più trascurabile) che espongono a reazioni avverse dei medicinali. In questo senso la comunicazione e l'aggiornamento sulla materia si in- crociano anche con la formazione continua necessaria per es- sere sempre pronti a capire quando effettivamente stiamo os- servando una reazione avversa dopo la prescrizione di un nuovo medicinale.

Bibliografia

1. Pharmacoepid Drug Safety 2012;21(suppl 1):461.

FOCUS farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle prin- cipali 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

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Iscrivetevi alla newsletter quindicinale per essere sempre aggiornati con le notizie di farmacovigilanza dalla letteratura e dalle agenzie regolatorie

Focus Farmacovigilanza Anno XIX - n. 75, marzo 2013

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

Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

Direttore responsabile: Giampaolo Velo

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni

Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro⁴

C. Biagi², A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni³, U. Moretti⁴,

D. Motola², AL. Rivolta³, G. Roberto², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto³, L. Sportiello¹

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Emilia-Romagna, ³ Centro FV Lombardia,

⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

E. Arzenton¹, C. Barbui², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴,

M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Oprì¹, L. Pellizzari², M. Tuccori⁵,

A. Vannacci², E. Viola¹

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti, ⁵ Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

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 - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, Verona

Redazione

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI 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.farmacovigilanza@ateneo.univr.it

sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza*

è consentita previa citazione della fonte e rispetto

dell'integrità dei dati.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL
CHLORINE
FREE
GUARANTEE