

FOCUS

farmacovigilanza



► L U G L I O 2 0 1 4 ◀

Farmacovigilanza e insuccesso di comunicazione

Ivor Ralph Edwards

senior advisor Uppsala Monitoring Centre

Nel numero di *Focus* di marzo 2013 Antonio Addis ha discusso l'inadeguatezza dell'informazione e della comunicazione in farmacovigilanza e ha posto una sfida: "Provate a trovare qualcuno che sostenga l'inutilità dell'informazione in farmacovigilanza". Nel numero di *Focus* di luglio 2013 Richard Smith ha parlato della percezione della gente rispetto alla sicurezza dei farmaci: "La mia conclusione è che la Gran Bretagna – come la maggior parte dei paesi – è inondata di farmaci e che sebbene i cittadini britannici siano ben consapevoli che alcuni di essi possano essere pericolosi, hanno generalmente le idee confuse sul rapporto benefici/rischi. Ciò significa che molte persone possono esporri ai rischi legati ai farmaci anche quando possono in realtà attendersi da questi pochi benefici o addirittura nessuno". Questi due noti personaggi ci stanno dicendo che, se non abbiamo fallito, di sicuro non stiamo facendo bene nella nostra comunicazione! E io sono d'accordo con loro, ma le questioni sono: "Perché?" e "Che cosa possiamo fare di meglio?". Noi siamo sommersi dalle informazioni ma paradossalmente spesso non ne abbiamo abbastanza. Ogni volta che leggiamo qualcosa, in particolare forse sul web, nascono spesso nuove domande perché molte informazioni sono messe come riassunto che tutti possano capire. Quando non possiamo approfondire ulteriormente il problema ci restiamo male. La farmacovigilanza pone delle sfide di base nella gestione della comunicazione. Per la maggior parte dei farmaci gli effetti avversi sono relativamente rari. La maggioranza degli utilizzatori dei farmaci più impiegati li prende e sta meglio, senza avere problemi (spesso la malattia sottostante è in ogni caso autolimitante!). Questo rinforza l'idea da parte del pubblico che le medicine siano sicure, ciò finché non si leggono le en-

ciclopediche informazioni sul foglietto illustrativo, con l'elenco di *tutti i possibili* effetti avversi. Il risultato di questa situazione può essere soltanto una visione dicotomica e confusa riguardo ai farmaci, anche nel caso che le persone leggano e capiscano le informazioni sul prodotto!

La situazione è peggiorata dal tipo di informazioni post marketing sul rischio legato ai farmaci. Dalle prime segnalazioni fino alla disponibilità di analisi farmacoepidemiologiche con dati più completi permangono grandi incertezze anche per gli effetti avversi gravi. Questa difficoltà nasce dalla rarità degli eventi avversi causati dai farmaci rispetto alle prevalenze basali delle medesime condizioni causate da altre malattie. L'incertezza e il corrispondente concetto di probabilità sono concetti molto difficili da comunicare. Per complicare ulteriormente la questione la probabilità è usata dagli epidemiologi in maniera intercambiabile con il rischio, ma per molti il rischio include anche il livello di gravità di un evento avverso. Ci sono notevoli differenze nel significato delle gradazioni di probabilità, per esempio "raro" o "frequente" in termini matematici: in un gruppo di studio "raro" può andare da 1:100 a 1:10.000! Inoltre ciascuno di noi reagisce in maniera diversa al rischio, in quanto le nostre percezioni sono basate sulla nostra natura e sulle esperienze accumulate: questo riguarda sia i professionisti sanitari sia i loro pazienti.

Come sottolinea Antonio Addis la nostra informazione sulla farmacovigilanza sta migliorando col tempo. Cionondimeno c'è ancora un importante divario tra le risorse e gli sforzi impiegati per valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci usati quotidianamente nella pratica clinica e quelli per essere sicuri che le persone che hanno bisogno delle informazioni al riguardo le ricevano, le capiscano e le usino. La vera comunicazione (all'opposto dell'informazione) richiede un dialogo tra la persona o l'organizzazione che emette un dato messaggio e il destinatario. In una conversazione tra due persone questo è spesso, ma non sempre, un processo naturale. E' nostra esperienza comune capire rapidamente se qualcuno ha ascoltato quello che abbiamo detto e spesso ci rendiamo conto se ha capito e si è comportato come gli abbiamo detto in modo appropriato.

Per valutare il successo di un dialogo tra un'organizzazione e la popolazione, chi emette il messaggio deve essere parte attiva dopo l'emissione per capire con un sondaggio se il messaggio è stato ascoltato. Sempre attraverso sondaggi l'organizzazione deve capire se il messaggio è stato compreso (e se no perché non lo è stato) e se è cambiato il comportamento nella popolazione in studio monitorando gli esiti rilevanti di successo della comunicazione. Richard Smith ci dice che globalmente non l'abbiamo fatto bene, ma la reale difficoltà è che sono relativamente pochi i farmaci per i quali c'è sta-

Sommario

- 3 **B12 meno assorbita con gli inibitori di secrezione gastrica**
- 4 **La metodologia corretta per condurre una metanalisi**
- 6 **Il mondo del Web rende ancor meno controllati i prodotti naturali**
- 7 **Quella ginecomastia da antidepressivo**

>> segue a pagina 2



>> segue da pagina 1

ta una valutazione completa basata sugli esiti del successo o meno della comunicazione. Questo è stato fatto con alcuni farmaci, ma andrebbe fatto con tutti.

D'altra parte, chi sono gli utilizzatori finali? In passato la maggior parte delle informazioni sui medicinali è stata diretta ai professionisti sanitari come "intermediari preparati", partendo dal presupposto che essi abbiano conoscenza e si spera capacità critica per interpretare una scienza complessa rispetto alla situazione del singolo paziente. Questa situazione si è modificata radicalmente e rapidamente negli ultimi vent'anni. Sempre più persone cercano informazioni in Internet, dove trovano un misto confondente di informazioni di buona e di cattiva qualità. La mia esperienza di ricerche sul web ha rilevato grandi differenze nel livello di informazioni fornite, molte delle quali contraddittorie.

A questo punto quindi abbiamo due "utilizzatori finali": gli operatori sanitari hanno bisogno di informazioni tecniche per l'uso nella loro pratica clinica, il pubblico a sua volta è molto vario anche nei suoi bisogni. Internet fornisce informazioni molto complesse così come sintesi di linee guida di base per l'uso dei farmaci. Gli operatori sanitari dovrebbero capire quasi tutte le informazioni che possono trovare, ma il pubblico quali comprende? Quello che è certo è che il dialogo personale tra operatori sanitari e pazienti è diventato probabilmente più ricco, ma certamente più complesso. Devo anche dire che più il dialogo è complesso e di solito più tempo richiede, ed è perciò più "costoso" in una situazione professionale.

Devo a questo punto menzionare tre voci che a mio parere hanno spesso un effetto negativo sulla buona comunicazione nella farmacovigilanza: gli avvocati, i regolatori e l'industria farmaceutica. Anzitutto io vorrei difenderli. Tutti e tre questi gruppi sostengono di avere in mente il bene pubblico nel loro lavoro e io sono sicuro che essi hanno la coscienza pulita quando fanno questa affermazione. Il problema è che la loro visione per mantenere il bene pubblico è che alcune informazioni possono essere mal interpretate dal pubblico e perciò è meglio tenerle nascoste. Con un atteggiamento paternalista la trasparenza è spesso espressa come "Dobbiamo evitare di creare spavento sui farmaci" oppure "Il pubblico non capirebbe" o ancora "Non dobbiamo danneggiare il programma di vaccinazione". Questi esempi reali di visioni precostituite sono contrari alla vera trasparenza: "quando c'è un dubbio, non fare" è il pensiero che c'è dietro a questo modo di ragionare. Il risultato è che i danni da farmaco devono essere "provati al di là di ogni ragionevole dubbio", per usare un'espressione legale, prima di essere raccontati al pubblico. Questo è stato un vero ostacolo per la farmacovigilanza perché noi non possiamo dimostrare facilmente fatti in maniera definitiva quando gli effetti avversi sono rari e i dati in evoluzione. Occorre che ci siano grandi numeri di pazienti esposti a un farmaco prima di avere una "prova" epidemiologica. Prima di quella "prova" è chiaro che molti pensino che il silenzio è la soluzione migliore. Ho detto in precedenza che la comunicazione del dubbio è una sfida, ma se noi rimaniamo in silenzio o in altro modo cerchiamo di seppellire i sospetti di rischio in piccole riviste di settore noi avremo ancora situazioni simili a quelle del caso Vioxx, dove c'era il sospetto di un eccesso di rischio cardiovascolare nell'uso del farmaco anni prima che la sua entità fosse stabilita e resa pubblica.¹

Gli avvocati spesso hanno la necessità di fornire differenti consigli: dire ogni cosa, in via di principio, ma non dettagli in più oltre a quelli necessari per soddisfare la legge. Questo può avere l'effetto di citare molti eventi clinici che non sarebbero realmente sospetti di rischio. Questi eventi si trovano nelle informazioni sul farmaco in una sezione "altri report", ma senza ulteriori informazioni.

Suggerimenti sulle vie da percorrere

Abbiamo bisogno di un cambio di paradigma nel quale la comunicazione e il dialogo siano un focus principale del nostro lavoro: informare ripetutamente la gente sul rapporto rischio/efficacia dei farmaci è altrettanto importante di studiare i farmaci. Dobbiamo batterci per avere a disposizione budget sufficienti per la comunicazione.

Siamo all'inizio di strategie di comunicazione migliori. Dobbiamo valutarle e considerare i loro risultati nel miglioramento delle cure e in particolare nella prevenzione degli eventi avversi. Nessuno studio sui benefici e i rischi di un farmaco dovrebbe essere considerato completo senza un'analisi dei temi di comunicazione. La comunicazione sul farmaco dovrebbe essere un argomento tanto importante quanto la farmacoepidemiologia.

Verifiche (audit) e contenzioso legale dovrebbero essere perseguiti per valutare di più la qualità e il contenuto della comunicazione sul pericolo causato e sugli effetti derivati da questa comunicazione.

La verifica sui dati immessi e le controversie legali su denunce di mancati avvertimenti di rischio sembrano essere meno importanti rispetto al misurare l'efficacia globale della farmacovigilanza.

Ci sono destinatari multipli per la farmacocomunicazione e noi dobbiamo usare media, linguaggi e metodologie appropriate per ogni circostanza. Non sarebbe pratico considerare tutte le audience, ma almeno una è critica: gli operatori sanitari hanno bisogno di avere tutte le informazioni che sono utili per la diagnosi e la prevenzione dei danni da farmaci. Per la diagnosi questi bisogni includono i sospetti così come le informazioni quantitative sui rischi già noti. E' pure essenziale l'informazione clinica qualitativa rispetto alla diagnosi di sospetto e ai casi confermati, così come l'informazione sulla gravità dei danni e il loro trattamento. Tali informazioni devono essere facilmente e rapidamente accessibili per esempio durante la visita del paziente. Le informazioni fornite devono essere aggiornate, riportando ogni cambiamento quando avviene, e disponibili su Internet con vari livelli di complessità usando per esempio box successivi. Per assicurare la validità dell'informazione questa dovrebbe venire da un ente regolatorio approvato e da fonti industriali. C'è un numero crescente di risorse in Internet, per esempio le app, da sviluppare in questo modo, ma deve essere ancora sviluppata una fonte di informazione ottimizzata. Io sospetto che gli ostacoli a ciò siano i costi e la politica.

Il pubblico ha bisogno di alcuni messaggi molto importanti sull'uso sicuro e ottimale delle medicine e dei messaggi di allerta sui rischi più comuni e gravi per ogni farmaco, ma soprattutto su *che cosa si deve fare riguardo a essi*. I pazienti possono ricevere informazioni migliori sulle proprie medicine dagli operatori sanitari, informazioni personalizzate per ogni singola situazione.

La mia speranza è che i pazienti possano avere un dialogo com-



pleto e soddisfacente con i loro operatori sanitari riguardo all'efficacia, ai benefici attesi e ai rischi del loro trattamento. Questo dovrebbe comprendere una revisione periodica degli esiti di trattamento rispondendo alle domande dei pazienti e generalmente monitorando il progresso del paziente. Naturalmente questo viene già fatto, ma dubito che le pressioni e i tempi limitati per la visita consentano di farlo bene. Poiché l'assistenza sanitaria costa, le pressioni economiche sono contrarie a concedere più tempo per una buona comunicazione con il paziente. Un aiuto può venire da approcci creativi di comunicazione, come incontri di gruppi di pazienti con

operatori sanitari per diversi tipi di trattamento e gruppi di auto-aiuto tra pazienti. L'educazione generale riguardo ai potenziali rischi e benefici delle medicine dovrebbe inoltre essere offerta da operatori sanitari come un complemento all'insegnamento fornito dalle scuole.

Infine, dobbiamo capire che il nostro lavoro in farmacovigilanza fallirà se la nostra comunicazione non sarà eccellente, ripetuta e se non saranno monitorati i risultati.

Bibliografia

1. Drug Safety 2005;28:651-8. CDI □□□

Carenza di vitamina B12 e farmaci inibitori della secrezione gastrica

Il ridotto assorbimento della vitamina B12 legato alla riduzione dell'acidità gastrica può conseguire all'uso di inibitori di pompa o di anti H2

La cobalamina o vitamina B12 è una vitamina idrosolubile essenziale nel processo di sintesi del DNA, di emopoiesi e di proliferazione e maturazione delle cellule neuronali. La carenza di vitamina B12 è una condizione relativamente comune, soprattutto nella popolazione anziana, e associata a complicazioni ematologiche e neurologiche potenzialmente gravi, soprattutto se non diagnosticate in fase iniziale di comparsa dei sintomi.¹ È difficile stimare la prevalenza di tale condizione; tuttavia dai dati provenienti dalla National Health and Nutrition Examination Survey è emerso che il 3,2% della popolazione sopra i 50 anni d'età ha livelli ematici bassi di vitamina B12.² Le manifestazioni cliniche più comuni di carenza di vitamina B12 sono riportate nel box.³

Mentre è ormai noto il legame tra ipovitaminosi B12 e sviluppo di anemia megaloblastica, i meccanismi responsabili delle lesioni neurologiche sono meno conosciuti; è comunque possibile ipotizzare un danno a livello della guaina mielinica, al quale farebbe seguito un quadro di segni e sintomi neurologici quali parestesie, instabilità posturale e, in casi più gravi, perdita della memoria e della visione centrale. I fattori di rischio legati alla carenza di

vitamina B12 sono da ricondurre essenzialmente a un insufficiente apporto alimentare (per esempio negli anziani o nei vegetariani) o ad alterazioni dell'assorbimento a livello intestinale (per esempio nel morbo di Crohn o nelle resezioni intestinali).³ Tuttavia, studi recenti hanno stabilito un nesso significativo tra ipovitaminosi B12 e utilizzo prolungato di alcune classi di farmaci tra cui la metformina⁴ e gli inibitori della secrezione gastrica.

Gli inibitori della secrezione gastrica

La vitamina B12 assunta con la dieta in presenza di secrezione acida viene liberata dai cibi e legata al fattore gastrico intrinseco (prodotto dalle cellule parietali) per poi essere assorbita a livello del tratto intestinale (ileo). I farmaci inibitori della secrezione gastrica – inibitori della pompa protonica e antagonisti del recettore H2 dell'istamina – riducendo la produzione di acido cloridrico potrebbero portare a un malassorbimento della vitamina B12. Sulla base di questa ipotesi, sono stati condotti diversi studi volti a stabilire una relazione tra l'uso prolungato di tali farmaci e l'ipovitaminosi B12; i risultati hanno fatto emergere finora dati contrastanti.⁵⁻⁶

Recentemente Lam e collaboratori hanno pubblicato su *JAMA* i risultati di uno studio caso-controllo dal quale è emersa una correlazione significativa tra l'uso a lungo termine di farmaci inibitori della secrezione gastrica e un aumento del rischio di carenza di vitamina B12.⁷ Lo studio è stato condotto analizzando i dati ottenuti dalle cartelle cli-

niche di 210.155 soggetti; è stata quindi valutata l'esposizione a farmaci inibitori della secrezione gastrica in 25.956 pazienti con un'iniziale diagnosi di deficit di vitamina B12, confrontandola con quella di 184.199 controlli sani. Tra i casi, 3.120 pazienti (12%) avevano assunto un inibitore della pompa protonica per due o più anni, 1.087 (4,2%) avevano assunto anti H2 per lo stesso periodo e 21.749 (83,8%) non avevano assunto nessun inibitore della secrezione gastrica. Dall'analisi dei dati è emerso che una nuova diagnosi di deficit di vitamina B12 era più frequente in coloro che avevano assunto un inibitore di pompa protonica o un anti H2 per un periodo minimo di 2 anni rispetto ai non utilizzatori (odds ratio per gli inibitori di pompa 1,65, li-

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA CARENZA DI VITAMINA B12³

Cute

Iperpigmentazione
Vitiligine

Apparato gastrointestinale

Glossite
Ittero

Sangue

Anemia (macrocitica, megaloblastica)
Trombocitopenia

Sistema nervoso

Deterioramento cognitivo
Anomalie dell'andatura
Irritabilità
Neuropatia periferica
Debolezza



miti di confidenza al 95% da 1,58 a 1,73; odds ratio per gli anti H2 1,25, limiti di confidenza al 95% da 1,17 a 1,34).

In particolare, dosi superiori a 1,5 compresse al giorno di inibitori di pompa erano più associate alla carenza di vitamina B12 rispetto a dosi inferiori; un risultato simile è stato riportato anche per gli anti H2. L'associazione tra utilizzo di farmaci che inibiscono la secrezione gastrica e rischio di deficit di vitamina B12 era più forte nelle donne e nei soggetti più giovani; inoltre, l'ipovitaminosi B12 diminuiva dopo la sospensione dei farmaci in esame.

In pratica

In Italia, i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo rappresentano la quarta categoria terapeutica a

maggior spesa pubblica, con un dato di consumo in crescita per il 2013 del 3,3% in più rispetto all'anno precedente. In particolare, gli inibitori della pompa protonica sono la sottocategoria al primo posto in termini sia di spesa sia di consumi.⁸

I dati emersi dallo studio di Lam sulla possibile associazione tra utilizzo di farmaci inibitori della secrezione gastrica e carenza di vitamina B12 forniscono ulteriori evidenze che possono contribuire in maniera significativa alla discussione e pongono il medico prescrittore di fronte a una riflessione sul corretto utilizzo di questa categoria di farmaci. Un'attenzione maggiore dovrebbe essere posta nei pazienti a maggior rischio di ipovitaminosi B12 (per esempio quelli con gastrite atrofica au-

toimmune), al fine di intervenire in maniera tempestiva ed evitare ulteriori possibili complicanze legate alla terapia farmacologica in atto.

Monia Donati

Unità di Farmacologia, DIMEC,
Università di Bologna

Bibliografia

1. Dtsch Arztebl Int 2008;105:680-5. **CDI** □□□
2. <http://www.cdc.gov/ncbddd/b12/index.html>.
3. Am Fam Physician 2011;83:1425-30.
4. Brit Med J 2010;340:c2181. **CDI** ■□□
5. Ann Pharmacother 2002;36:812-6. **CDI NS**
6. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:491-7. **CDI NS**
7. JAMA 2013;310:2435-42. **CDI** ■□□
8. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2013.

Come (non) condurre una revisione sistematica: il caso di bevacizumab e ranibizumab

L'esempio di una recente revisione induce a riflettere sull'importanza del metodo nel condurre una revisione sistematica affidabile

Premessa

E' stata recentemente pubblicata sull'*International Journal of Ophthalmology*¹ una revisione sistematica della letteratura che confronta il profilo di efficacia e sicurezza di bevacizumab e ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile. Zhang e colleghi hanno raccolto i dati da 4 studi controllati e randomizzati e 11 studi osservazionali per un totale di oltre 4000 pazienti trattati, concludendo che l'efficacia dei trattamenti è sovrapponibile, ma che il ranibizumab è più sicuro del bevacizumab. Per quanto riguarda gli eventi di infiammazione oculare gli autori hanno trovato infatti per il ranibizumab un rischio relativo di 0,45 (limiti di confidenza al 95% da 0,23 a 0,89), per la trombosi venosa un rischio relativo di 0,27 (limiti di confidenza al 95% da 0,08 a 0,89). Ta-

le revisione sistematica presenta tuttavia numerosi limiti metodologici, riassunti nel presente articolo.

Ricerca della letteratura non aggiornata

Il periodo di ricerca della letteratura si esaurisce a ottobre 2012, escludendo dall'analisi tra l'altro gli studi clinici randomizzati MANTA² e GEFAL³, e limitando l'utilizzo dei dati dello studio IVAN⁴, tra i più importanti in quanto studio multicentrico condotto in Gran Bretagna e durato 2 anni, alle sole analisi preliminari pari a un anno di follow up.

Metodologia di metanalisi criticabile

L'analisi statistica (la cosiddetta metanalisi) è stata condotta con metodologie criticabili. Questa revisione sistematica combina infatti tra loro i risultati provenienti da studi controllati e randomizzati con quelli provenienti da studi osservazionali. Alcuni autori raccomandano di escludere gli studi osservazionali dalle metanalisi, altri consigliano di includerli solo se in presenza di una documentata e valida motivazione (per esempio assenza di

studi controllati e randomizzati, dimensione campionaria/lunghezza del follow up degli studi controllati e randomizzati insufficiente a osservare l'effetto in studio, eccetera): in ogni caso l'analisi separata dei due tipi di studio è sempre fortemente consigliata⁵. Nel caso limite in cui si decida di combinare studi controllati e randomizzati e studi osservazionali sarebbe quanto meno necessario utilizzare una metodologia appropriata e conservativa, l'analisi a effetti casuali, che produce intervalli di confidenza più ampi di quelli prodotti con l'analisi a effetto fisso in virtù della maggiore eterogeneità presente tra le due tipologie di studio. Nel caso specifico, per la morte per ogni causa e l'infiammazione oculare gli autori hanno utilizzato l'analisi a effetto fisso, nonostante abbiano combinato studi osservazionali con studi controllati e randomizzati.

Mancanza di analisi di sensibilità e dell'influenza

Manca completamente una qualsivoglia analisi della sensibilità e dell'influenza, la prima che valuti la robustezza dei risultati in base alla scelta

dei diversi metodi di analisi (effetto fisso rispetto a effetti casuali) e la seconda che valuti l'influenza dei singoli studi inclusi sulla stima totale.

Dati rianalizzati per infiammazione oculare e trombosi venosa

Per quanto riguarda l'infiammazione oculare, rianalizzando i dati con la metodologia a effetti casuali si ottiene un rischio relativo di 0,60 (limiti di confidenza al 95% da 0,18 a 2,07), statisticamente non significativo (visti i limiti di confidenza che passano attraverso l'1) e clinicamente inconcludente. Inoltre, un'analisi della sensibilità e dell'influenza mostra che il risultato finale è fortemente condizionato da un unico studio, quello di Sharma e colleghi⁶: tale studio è osservazionale, presenta delle stime non aggiustate per i potenziali fattori di confondimento, utilizza pazienti con indicazioni di uso diverse dalla degenerazione maculare senile ed è finanziato dall'azienda prouttrice di ranibizumab. Escludendo tale studio si ottiene un rischio relativo di 0,91 (limiti di confidenza al 95% da 0,37 a 2,25), né statisticamente né clinicamente significativo.

Per questi motivi è conservativo ritenere che la riduzione del rischio di infiammazione oculare a favore di ranibizumab trovata nella revisione sia quantomeno inattendibile.

Per quanto concerne invece la trombosi venosa il risultato è dovuto alla combinazione di due studi clinici randomizzati, CATT⁷ e IVAN⁸, il secondo dei quali presenta dati incompleti a causa della ricerca di letteratura non aggiornata. Rianalizzando il rischio di eventi di trombosi venosa utilizzando i dati di IVAN⁹ più aggiornati, con follow up a 2 anni, si ottiene un rischio rela-

tivo di 0,43 (limiti di confidenza al 95% da 0,16 a 1,07), né statisticamente né clinicamente significativo. Va infine ricordato che l'intera metanalisi andrebbe ricalcolata per ogni evento includendo gli studi controllati e randomizzati pubblicati nel 2013.

Il pericolo della diffusione di revisioni sistematiche di bassa qualità

Le carenze di questa revisione portano a pensare a un processo di *peer review* di scarsa qualità da parte dell'*International Journal of Ophthalmology*: la sua pubblicazione su una rivista indicizzata in Medline la rende tuttavia disponibile ai ricercatori di tutto il mondo. Può capitare così che tale revisione venga citata nel documento sottoscritto da 16 esperti e inviato al ministro della salute Beatrice Lorenzin nella quale si esprimono criticità sul parere del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in merito all'equivalenza dei due farmaci¹⁰. Il CSS si era pronunciato infatti in data 15 aprile 2014 concludendo che i due farmaci "non presentano differenze statisticamente si-

gnificative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile"¹¹. Inoltre in data 5 maggio 2014 sono stati resi noti i risultati preliminari della revisione sistematica condotta dalla Cochrane Collaboration, organizzazione nota nel mondo per la produzione di revisioni sistematiche indipendenti e di elevata qualità metodologica, secondo i quali non ci sarebbero differenze nel profilo di sicurezza tra i due farmaci nella cura della degenerazione maculare senile¹² (rischio relativo 1,11 per mortalità e 1,05 per eventi avversi gravi, entrambi statisticamente non significativi). Per la revisione Cochrane, al contrario di quella condotta da Zhang, è disponibile il protocollo dettagliato dello studio¹³ contenente l'elenco degli *outcome* principali e secondari.

Per una sintesi esauriente dell'intera vicenda si rimanda comunque al numero di maggio 2014 di *Focus Farmacovigilanza*.

Valentino Conti

Centro di Farmacovigilanza,
Regione Lombardia

Bibliografia

1. *Int J Ophthalmol* 2014;7: 355-64. **CDI** □□□
2. *Br J Ophthalmol* 2013;97:266-7. **CDI** □□□
3. *Ophthalmology* 2013;120:2300-9. **CDI** ■□□
4. *Ophthalmology* 2012;119:1399-411. **CDI** ■□□
5. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. www.cochrane-handbook.org.
6. *Can J Ophthalmol* 2012;47:275-9. **CDI** ■■■■
7. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98. **CDI** ■□□
8. *Ophthalmology* 2012;119:1399-411. **CDI** ■□□
9. *Lancet* 2013;382:1258-67. **CDI** ■□□
10. <http://www.sanita.ilsole24ore.com/art/dibattiti-e-idee/2014-06-02/avastinlucentis-critiche-parere-lorenzini-181248.php?uuiid=AbBcRwpJ>
11. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2149_allegato.pdf
12. <http://www.cochrane.it/sites/cochrane.it/files/uploads/Sintesi%20dati%20preliminari%20ORS%20sicurezza%20Lucentis%20Avastin.pdf>
13. http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?ID=CRD42014009586#U3MYbCh9L3A

E' online il primo corso del programma di formazione a distanza FaViFAD dedicato a farmaci e anziano (ID evento 95124, 5 crediti ECM) aperto a tutti gli operatori sanitari

Argomenti del corso:

- la fragilità dell'anziano
- i problemi della politerapia
- i problemi delle polipatologie
- la prescrizione inappropriata di farmaci nell'anziano
- le interazioni tra farmaci nell'anziano
- le reazioni avverse nell'anziano
- i criteri di Beers
- i criteri STARTT e STOP

www.saepe.it





Rubrica fitovigilanza e integratori

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

e-Phytovigilance: Internet nella farmacovigilanza dei prodotti naturali

Nonostante il ricorso alla fitoterapia sia in costante aumento, molte volte i consumatori e gli operatori sanitari ignorano problemi importanti inerenti le interazioni tra erbe e farmaci, gli effetti avversi, o semplicemente l'inefficacia di molti prodotti. Di contro proprio perché l'utilizzo di prodotti naturali per la salute non è ben regolamentato, molti prodotti a base di erbe non sono stati adeguatamente testati per la loro farmacologia e tossicologia, specie nell'uso durante la gravidanza o l'allattamento. Oggi che Internet svolge un ruolo importante nella diffusione di informazioni scientifiche, spesso mescolate a disinformazione pseudo-scientifica, il problema è ulteriormente aggravato dalla autodiagnosi e dalla automedicazione dopo sommatoria informazione sul web e dalla facile reperibilità di prodotti attraverso la vendita online. Purtroppo, sono in netto aumento i siti web che pubblicano informazioni scorrette sui prodotti naturali, arrivando addirittura a raccomandare in alcuni casi un uso che si è in realtà dimostrato dannoso per la salute.

In generale la maggioranza delle informazioni su fitoterapici e integratori pubblicata in Internet non è sottoposta ad alcun controllo, con conseguente scarsa affidabilità scientifica. Inoltre, tale mancanza di regolamentazione permette spesso la promozione di alcune "terapie alternative" senza alcuna comunicazione del loro potenziale tossico.

Non è raro che le informazioni online forniscano indicazioni terapeutiche che possono danneggiare i pazienti, per esempio promuovendo affermazioni mediche preoccupanti o l'uso di prodotti tossici. Un sondaggio su 522 siti italiani contenenti informazioni circa l'uso del camedrio (*Teucrium chamaedris*) ha mostrato per esempio che solo il 63% dei siti riportava una corretta informazione sul grave potenziale di epatotossicità di questa erba, che può essere facilmente acquistata online e il cui uso è vietato dalle autorità sanitarie.

Ciò vale anche per diversi altri prodotti, come per esempio la borragine (escluso l'olio) venduta secondo l'uso tradizionale come depurativo, antinfiammatorio e diaforetico, la farfara, come mucolitico e sedativo della tosse, ed entrambe non ammesse negli integratori vegetali per il contenuto in alcaloidi pirrolizidinici ad at-

tività epatotossica e cancerogenetica. Per queste ragioni Google dovrebbe migliorare i suoi filtri per non visualizzare i collegamenti sponsorizzati nei risultati delle ricerche su termini o prodotti medici. Si segnala per esempio il caso del termine di ricerca *Aloe arborescens* che mostra pagine piene di indicazioni per tale pianta come cura per molti tipi di cancro, senza ovviamente che ciò sia sostenuto da alcun dato scientifico affidabile. Pertanto, dal momento che il Web non è ben regolamentato, il compito di vigilare spetta ancora una volta ai membri della comunità medica e in questo contesto, l'inserimento dei prodotti naturali nei sistemi di farmacovigilanza è ormai da considerarsi obbligatorio. In Italia, così come in molti altri paesi, il sistema di farmacovigilanza raccoglie ancora solo le segnalazioni spontanee per i farmaci registrati, ma la consapevolezza della necessità di una sorveglianza della sicurezza dei prodotti naturali ha portato alla realizzazione del sistema di segnalazione delle sospette reazioni avverse specifico per i prodotti naturali, gestito dall'Istituto superiore di sanità (www.epicentro.iss.it). Quali prospettive ci sono per il futuro della fitovigilanza online? Senza dubbio la scheda di segnalazione di reazione avversa dovrebbe essere ulteriormente migliorata, in particolare includendo le informazioni reperite su Internet; inoltre, sarebbe auspicabile istituire una task force di osservatori sanitari online in grado di cercare e verificare le informazioni presenti in Internet, sottoponendole a una revisione accurata e critica e segnalando su siti ufficiali ai cittadini e agli operatori sanitari le inesattezze, le false informazioni, i rischi e i problemi clinici e tossicologici che mettono a rischio la salute e la sicurezza dei consumatori.

Valentina Maggini, Eugenia Gallo, Alfredo Vannacci

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e della Salute del Bambino (NeuroFarBa), Università degli Studi di Firenze, Viale Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italia

Bibliografia

Maggini V, Gallo E, Vannacci A, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F. e-Phytovigilance for misleading herbal information. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34: 594-5. **CDI NS**



SEGNALI DAL MONDO

Bloccanti alfa adrenergici e ginecomastia

Uno studio ha evidenziato una possibile associazione tra gli agenti bloccanti alfa adrenergici e l'insorgenza di ginecomastia (vedi anche *Focus Farmacovigilanza* luglio 2013) basandosi sui dati della segnalazione spontanea italiana e internazionale. Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 15 segnalazioni di ginecomastia associate a questi farmaci. In 10 casi il farmaco sospetto era la tamsulosina e in 8 di questi era l'unico farmaco segnalato (reporting odds ratio della tamsulosina per la comparsa di ginecomastia 5,3, limiti di confidenza al 95% da 1,8 a 15,7).

Nella banca dati OMS (VigiBase™) sono presenti 84 segnalazioni di ginecomastia da tamsulosina, 49 da doxazosina, 46 da terazosina e 18 da alfuzosina. Anche in questo caso il parametro statistico di disproporzionalità, l'information component, era più alto (2,43) per

la combinazione tamsulosina-ginecomastia rispetto agli altri principi attivi di questa classe. Era stata dimostrata in precedenza la presenza dei recettori $\alpha 1$ -adrenergici nei muscoli dei capezzoli e della ghiandola mammaria di bovino, inoltre evidenze di uno studio preclinico avevano rivelato che il blocco dei recettori $\alpha 1$ -adrenergici indotto da doxazosina diminuisce significativamente i livelli dell'ormone luteinizzante e androgeni circolanti, dimostrando che la doxazosina somministrata per via orale varia l'omeostasi del testosterone e cambia il profilo trascrizionale della macchina steroidogenica, la segnalazione mediata da cAMP/cGMP e i recettori adrenergici nelle cellule di Leydig di ratto adulto. A oggi la ginecomastia è menzionata solo nella scheda tecnica di doxazosina.

Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1003-9. **CDI** □□□



La tumefazione mammaria che preoccupa Carlo

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

Carlo, 47 anni, si reca con la sorella dal medico di famiglia per la comparsa di una tumefazione mammaria bilaterale non dolente. Il medico lo invia dal chirurgo senologo per una visita parere. Dall'anamnesi emerge che il paziente era stato sottoposto un anno prima a un intervento per un quadro occlusivo intestinale, complicato con perforazione e peritonite. Durante il ricovero, dopo una consulenza psichiatrica per sintomi depressivi, era stata prescritta sertralina 100 mg/die, ridotta poi alla dimissione a 50 mg/die e ancora in uso. Il paziente è anche in terapia con allopurinolo 300 mg/die, pantoprazolo, catapresan e tachipirina al bisogno. La familiarità per patologia mammaria è negativa e non emergono altri elementi utili per la diagnosi differenziale.

All'esame obiettivo locale il senologo rileva la presenza di una tumefazione bilaterale con tessuto teso-elastico, soffice, mobile rispetto ai piani profondi, concentrico rispetto al complesso areola-capezzolo, in assenza di segni di deformazione cutanea (*dimpling*), ulcerazioni o infiltrazione ascellare. A completamento dell'iter diagnostico vengono prescritti alcuni esami ematochimici per valutare la funzionalità epatica, renale e tiroidea, una mammografia, un'ecografia mammaria e una ecografia testicolare.

Gli esami ematochimici risultano nella norma, l'ecografia testicolare è negativa mentre gli esami di imaging mammario depongono per un quadro di ginecomastia bilaterale. Vista l'anamnesi del paziente e la possibile correlazione dell'insorgenza della ginecomastia con l'assunzione della sertralina, in accordo con il paziente e con lo psichiatra viene deciso di sospendere gradualmente la sertralina e di rivalutare il paziente dopo cinque mesi.

Al controllo a 5 mesi dalla sospensione del farmaco, il quadro clinico rileva una regressione completa della ginecomastia, confermata anche dal controllo ecografico mammario.

Un meccanismo ben noto

La ginecomastia è la patologia benigna della mammella più frequente nei maschi. Sebbene a tutt'oggi non esista ancora una definizione universalmente riconosciuta, essa consiste in un ingrandimento della ghiandola mammaria maschile superiore a 0,5 centimetri dovuta, da un punto di vista fisiopatologico, a uno sbilanciamento tra ormoni di tipo estrogenico e androgenico, con prevalenza dei primi.¹

Dal punto di vista eziopatogenetico il 25% delle cause di ginecomastia non riconosce un'eziopatogenesi nota e perciò si classifica tra le forme idiopatiche, mentre la restante parte riconosce le cause più svariate tra cui età, obesità, ipertiroidismo, patologie epatiche, sindrome da eccesso di aromatasi familiare, insufficienza gonadica primitiva o secondaria, tumori testicolari e farmaci.² Proprio i farmaci sono la causa più comune di ginecomastia secondaria (10-25%); tra questi i più noti sono lo spironolattone, la cimetidina, il ketoconazolo, l'ormone della crescita, le gonadotropine, gli androgeni, gli antiretrovirali e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (vedi anche *Focus Farmacovigilanza* 2013; 77:2-3).³

Nel caso descritto il farmaco implicato nello sviluppo di ginecomastia secondaria è la sertralina, antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

La ginecomastia da antidepressivi è poco documentata, in letteratura sono noti solo pochi casi clinici associati a venlafaxina (un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, SNRI), a mirtazapina (un alfa2 antagonista presinaptico), a fluoxetina e a sertralina (entrambi SSRI).^{4,5,6} L'uso degli antidepressivi SNRI e SSRI induce in maniera indiretta una diminuzione della neurotrasmissione di dopamina che è stata riportata come possibile causa di ginecomastia e neoplasia mammaria.⁶

In letteratura è descritto un caso di ginecomastia da sertralina. Si tratta di un paziente di 67 anni, in politerapia con duloxetina, alprazolam, rosuvastatina, metoprololo, amlo-

dipina, metformina e sitagliptin, che ha iniziato a presentare sintomi di ingrossamento mammario dopo l'assunzione di sertralina, con peggioramento all'aumentare della dose di sertralina da 25 mg/die a 75 mg/die. Anche in questo caso tre mesi dopo la sospensione del farmaco la ginecomastia è regredita velocemente, pertanto la sertralina è stata imputata come il farmaco scatenante la reazione. Si può notare come la tossicità della sertralina sia dose dipendente e come vi sia stata una rapida risoluzione dopo pochi mesi dalla graduale sospensione.⁶

La ginecomastia è nota nella scheda tecnica dei medicinali a base di sertralina, ma è riportata con frequenza non nota. La frequenza di questa reazione avversa da farmaco è in effetti molto difficile da definire, soprattutto se associata ad antidepressivi, in quanto il paziente psichiatrico è un paziente complesso che a fatica tende a farsi visitare e a raccontare i cambiamenti fisici che sta vivendo. In questi casi è di fondamentale importanza la collaborazione multidisciplinare tra medico di medicina generale, chirurgo senologo, psichiatra, radiologo e farmacista al fine di ottimizzare il quadro diagnostico-terapeutico, migliorare la qualità di vita ed evitare l'insorgere di disagi in persone già fragili.

Francesca Pellini¹, Andrea Dalle Carbonare¹, Regina Sonda¹ e Sibilla Opri²

¹ USO Chirurgia Senologica-Chirurgia Generale A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
² Università di Verona DSPMC, sezione di Farmacologia

Bibliografia

1. Int J Androl 2002;25:312-6. **CDI NS**
2. Sao Paulo Med J 2012;130:187-97.
3. Expert Opin Drug Saf 2012;11:779-95.
4. J Affect Disord 1997;46:151-6. **CDI NS**
5. Clin Neuropharm 2009;32:51-2. **CDI NS**
6. Ann Pharmacother 2013;DOI:10.1345/aph.1R491. **CDI** □□□

Azitromicina e mortalità nell'anziano

Ci sono prove contrastanti in merito all'aumento del rischio di morte cardiovascolare da azitromicina. In particolare, non erano disponibili informazioni riguardanti questo rischio in soggetti anziani affetti da polmonite e trattati con il farmaco.

Ora uno studio di coorte ha valutato il rischio di morte per tutte le cause e di morte cardiovascolare (infarto miocardico, insufficienza cardiaca, aritmie cardiache) a 30 e a 90 giorni dal ricovero in pazienti con più di 65 anni d'età affetti da polmonite e trattati con azitromicina rispetto a soggetti non trattati con azitromicina. I dati sono stati estratti dalla banca dati della Veterans Administration.¹ Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di polmonite, con almeno una dose di antibiotico nelle prime 48 ore di ricovero, trattati con una terapia antimicrobica secondo le linee guida per la polmonite acquisita in comunità.

Lo studio ha riguardato 73.690 pazienti, quasi tutti maschi con un'età media di 77,8 anni. Tra i soggetti arruolati, il 20% è deceduto e il 43,1% ha avuto un evento cardiovascolare entro i 90 giorni dal ricovero.

La mortalità a 90 giorni era significativamente inferiore nei trattati con azitromicina rispetto ai controlli non esposti al farmaco (17,4% rispetto a 22,3%, odds ratio 0,73, limiti di confidenza al 95% da 0,70 a 0,76). Ciononostante questi pazienti avevano un aumento del rischio di infarto del miocardio (5,1% rispetto a 4,4%, odds ratio 1,17, limiti di confidenza al 95% da 1,08 a 1,25) ma non di eventi cardiaci di qualunque tipo (43% rispetto a 42,7%, odds ratio 1,01, limiti di confidenza al 95% da 0,98 a 1,05), di aritmia cardiaca (25,8% rispetto a 26,0%, odds ratio 0,99, limiti di confidenza al 95% da 0,95 a 1,02) o di scompenso cardiaco (26,3% rispetto a 26,2%, odds ratio 1,01, limiti di confidenza al 95% da 0,97 a 1,04). Il numero di

caso da trattare (NNT) per prevenire un decesso entro 90 giorni con l'azitromicina era di 21, a fronte di un numero di casi da trattare per osservare un infarto miocardico acuto (NNH) di 144, con un bilancio quindi di 7 decessi evitati contro 1 caso di infarto miocardico non fatale indotto.

In conclusione, i pazienti con polmonite trattati con azitromicina rispetto ad altri antibiotici hanno un rischio minore di morte con un piccolo incremento però del rischio di infarto del miocardio non fatale. Nell'anziano il rapporto beneficio rischio dell'azitromicina nel trattamento della polmonite sembra pertanto favorevole.

1. JAMA 2014;311:2199-208. CDI ■■■■



Terapia ormonale sostitutiva e pancreatite

I calcoli biliari e l'abuso di alcol sono i responsabili di quasi l'80% dei ricoveri ospedalieri per pancreatite acuta¹, ma secondo recenti evidenze scientifiche^{2,3} molti farmaci possono essere tossici per il pancreas. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio svedese sull'associazione tra terapia ormonale sostitutiva e pancreatite⁴.

Lo studio ha coinvolto 31.494 donne in post menopausa, tra i 48 e gli 83 anni, che avevano risposto nel 1997 a un questionario sul livello di esposizione alla terapia ormonale sostitutiva; successivamente sono stati individuati tutti i casi incidenti di pancreatite acuta nelle donne, fino al 2010, nel database nazionale svedese dei ricoveri.

Nelle donne esposte alla terapia ormonale sostitutiva, il rischio

relativo di pancreatite acuta, corretto per età di insorgenza della menopausa, livello di educazione, esposizione al fumo, indice di massa corporea, uso di alcol e di verdure era significativamente maggiore rispetto a quello nelle donne non trattate con la terapia ormonale sostitutiva (rischio relativo 1,57, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 2,05). Il rischio era più alto con la terapia per bocca rispetto alla terapia transdermica (rischio relativo 1,92, limiti di confidenza al 95% da 1,38 a 2,66) e con un'esposizione superiore ai 10 anni (rischio relativo 1,87, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 3,17).

Il nesso biologico tra la terapia ormonale sostitutiva e la pancreatite acuta sembra essere l'aumento, indotto dagli estrogeni, dei livelli ematici di trigliceridi che vengono idrolizzati dalle lipasi pancreatiche con conseguente accumulo di acidi grassi liberi. Infine, alcuni *case report* hanno ipotizzato un'azione lesiva diretta degli estrogeni a carico del pancreas, anche in assenza di calcolosi biliare e ipertrigliceridemia.

In caso di prescrizione della terapia ormonale sostitutiva i medici, tenendo conto di tutti gli altri fattori di rischio, dovrebbero considerare anche il rischio di pancreatite acuta.

1. Manuale Merck I edizione 1997.

2. J Clin Gastroenterol 2005;39:709-16. CDI NS

3. Curr Gastroenterol Rep 2012;14:131-8. CDI ■■■■

4. CMAJ 2014;DOI:10.1503/cmaj.131064. CDI NS

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 XX - n. 83, luglio 2014
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

Centri che aderiscono all'iniziativa:
Centro FV Campania, Centro FV Sardegna, Centro FV Toscana

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro³
C. Biagi¹, E. Buccellato¹, A. Cocci², A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni²,
U. Moretti³, D. Motola¹, R. Satolli⁶, S. Scotto², 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.