

Sicurezza dei farmaci: di chi la responsabilità

Alasdair Breckenridge

*Emeritus Professor of Clinical Pharmacology,
University of Liverpool, former chairman of MHRA*

Quando un farmaco viene commercializzato si sa molto della sua qualità, della farmacologia e della sua efficacia in un numero attentamente selezionato di pazienti arruolati nei trial clinici. Questi dati, comunque, possono fornire un quadro incompleto e anche fuorviante dell'efficacia reale del farmaco una volta utilizzato nella popolazione generale. Ancor meno si sa, al momento dell'approvazione alla commercializzazione, riguardo alla sua sicurezza nella popolazione generale, viste le dimensioni limitate dei trial clinici e il fatto che i soggetti inclusi sono stati selezionati. In altre parole il suo bilancio globale rischi-benefici è incerto.

E' importante considerare il bilancio rischi-benefici di un farmaco piuttosto che limitarsi alla sua sola sicurezza (figura 1).¹ Molti farmaci con un profilo di sicurezza apparentemente terribile (per esempio i farmaci anticancro) sono usati con successo da mani esperte per la loro efficacia e hanno quindi un rapporto rischi-benefici favorevole.

Diversi protagonisti hanno responsabilità nel garantire la sicurezza del farmaco dopo la sua commercializzazione.

1. Professionisti sanitari

La responsabilità di chi prescrive un farmaco include la registrazione di qualunque danno esso possa provocare, ma anche di allargare le conoscenze del suo rapporto rischio-beneficio. La documentazione del rischio usa soprattutto tecniche di sorveglianza passiva per generare segnali. La segnalazione di reazioni avverse viene fatta alle autorità regolatorie che possono intraprendere numerose azioni. Anzitutto devono fornire un feedback ai medici che prescrivono. In secondo luogo esse possono diffondere avvertimenti (per esempio il Black Box warning negli Stati Uniti). In terzo luogo possono limitare la prescrizione a certi grup-

Figura 1. Il bilancio rischi-benefici



pi di pazienti oppure consentirla solo a medici specializzati. Infine le autorità possono revocare l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco.

C'è poi l'arricchimento delle conoscenze di farmacovigilanza. Per allargare le conoscenze sulla sicurezza di un farmaco si usano studi osservazionali o, più raramente, trial clinici usando tecniche di sorveglianza attiva. Si può definire la sorveglianza attiva come "un approccio sistematico di popolazione alla sorveglianza sulla sicurezza di un farmaco che mira ad accertare esaustivamente il numero di eventi avversi attraverso un processo continuo predefinito".

Per tali studi i dati clinici vengono raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti (per esempio database di cartelle elettroniche o, in Gran Bretagna, lo UK Clinical Practice Research Datalink), da registri di pazienti (per esempio il registro della British Rheumatological Society di tutti i pazienti in terapia con farmaci antinfiammatori anti TNF) o, raramente, da trial clinici nei quali gli esiti valutati siano relativi alla sicurezza del farmaco.

2. Autorità regolatorie

La regolamentazione dei farmaci mira ad assicurare la sicurezza delle medicine e nel corso degli anni alcuni eventi chiave hanno portato a nuove norme.²

L'adulterazione di un elisir a base di una sulfonamide con etilenglicole (usato al posto del glicerolo) portò gli Stati Uniti nel 1937 a prendere provvedimenti per assicurare la qualità delle medicine. Il disastro della talidomide negli anni sessanta ha condotto alla richiesta di avere prove sulla sicurezza e l'efficacia di un farmaco prima della commercializzazione. Più recentemente, le conseguenze della somministrazione dell'anticorpo monoclonale TG1412 a volontari in un trial clinico di fase 1 ha portato a nuove norme per gli studi fatti per la prima volta nell'uomo con nuove molecole.

Tutte le autorità regolatorie aggiornano periodicamente i loro requisiti di sicurezza. In Europa nel 2012 sono state in-

trodotte nuove norme di farmacovigilanza che hanno sottolineato l'importanza dei piani di risk management per tutti i nuovi prodotti approvati, hanno migliorato le basi legali per studi di sicurezza e di efficacia dopo la commercializzazione e hanno cercato di migliorare la trasparenza e l'accesso alle informazioni sulla sicurezza dei farmaci, che erano state finora proprie solo delle autorità regolatorie ma che sono state ora estese ad altre parti interessate.

Negli Stati Uniti il Food and Drugs Administration Amendments Act del 2007 ha definito i requisiti post commercializzazione e gli obblighi per i detentori delle autorizzazioni al commercio. Questi requisiti possono comprendere informazioni ottenute attraverso la sorveglianza di eventi avversi, studi osservazionali e trial clinici. La legge definisce anche le strategie di valutazione e riduzione del rischio (REMS) che possono essere applicate alle nuove medicine o a medicine per le quali sono stati osservati nuovi rischi per la sicurezza. La legge propone anche un nuovo sistema di farmacovigilanza attiva battezzato Sentinella. Sono stati stabiliti programmi mini-sentinella come preliminari rispetto ai più grandi progetti sentinella. Questi programmi sono studi pilota che usano dati elettronici (per esempio quelli degli Electronic Health Records, EHRs) e dati di segnalazione per valutare la sicurezza dei farmaci in commercio e dei dispositivi medici. Al settembre 2013 il Mini-Sentinel Database conteneva informazioni su 360 milioni di anni-persona e 4 miliardi di prescrizioni farmaceutiche. E' stato proposto che i programmi sentinella forniscano informazioni sulla sicurezza successiva alla commercializzazione e sulla efficacia dei farmaci in commercio e che siano anche usati per la valutazione dei segnali. Questo promette di essere un database di ricerca per una farmacoepidemiologia di alta qualità.

3. Industria

L'industria ha la responsabilità per legge di segnalare alle autorità regolatorie tutti gli effetti avversi da farmaco che gli operatori sanitari o i cittadini segnalino. E' interessante notare che nel Regno Unito la maggior parte dei pazienti tende a segnalare tali eventi ai medici, mentre negli Stati Uniti queste segnalazioni vengono più spesso fatte direttamente all'industria. A parte ciò, i Periodic Safety Update Reports (PSURs) in Europa e i Periodic Adverse Experience Reports (PADERs) negli Stati Uniti sono revisioni periodiche sui dati di sicurezza dei farmaci. Essi ora sono confluiti nei Periodic Benefit Risk Evaluation Reports (PBRERs) che devono essere completati dall'industria e inviati alle autorità regolatorie. I PBRERs analizzano i rischi nel contesto dei benefici e della gravità delle condizioni trattate, riflettendo la convinzione che i dati di sicurezza dovrebbero essere rimpiazzati da una valutazione rischi-benefici di cui si è discusso prima.

4. Paziente

Il paziente è il più importante protagonista per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci, ma sfortunatamente la sua voce spesso è inascoltata. I pazienti vorrebbero naturalmente sapere quali sintomi potrebbero essere dovuti al farmaco che è stato loro prescritto. Leggendo la sezione "Effetti collaterali" sul foglietto illustrativo del prodotto i pazienti trovano una valanga di informazioni. Ma ciò che non possono sapere è che queste informazioni vengono per lo più da trial clinici e sono basate quasi del tutto sulle impressio-

ni e sull'interpretazione dei sintomi dei pazienti da parte dei medici piuttosto che da segnalazioni di prima mano di esperienze del paziente con il farmaco.

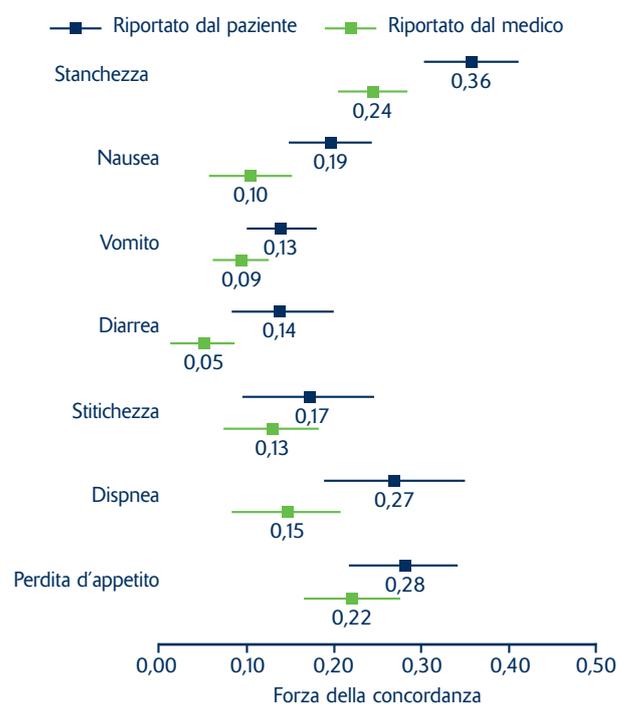
Ci sono ormai prove corpose che questa valutazione da parte del medico possa essere sbagliata e che i medici sistematicamente sottostimano la gravità dei sintomi riferiti dal paziente. I report da parte dei pazienti frequentemente segnalano effetti collaterali che i medici non hanno rilevato. La figura 2 illustra la non concordanza tra rilevazione di eventi avversi da parte di medici e pazienti in un gruppo di 467 pazienti con varie forme di cancro trattati allo Sloan Kettering Institute di New York.

Non ci sono requisiti regolatori per i quali dovrebbero essere usati i report dei medici piuttosto che quelli dei pazienti nei dati dei trial clinici; tutto quello che chiedono le autorità regolatorie è che gli sponsor forniscano dati di sicurezza durante lo sviluppo e l'approvazione di un farmaco. Paradossalmente le autorità regolatorie incoraggiano che vengano riportate misure di esito riferite dal paziente durante lo sviluppo di un farmaco per sostenere le avvertenze riportate nel foglietto illustrativo. E' come se ci fosse una mancanza di strumenti per raccogliere dati dal paziente durante lo sviluppo di un farmaco e dopo la commercializzazione. Questo è particolarmente rilevante per i disturbi soggettivi.

Uno strumento importante che viene sempre più usato va sotto il capitolo dei social media. Questo può essere definito come "l'interazione sociale tra persone nella quale esse creano, condividono o scambiano informazioni e idee in comunità virtuali e network". I social media dipendono dallo sviluppo di tecnologie mobili e dall'uso di Internet; differiscono dai media tradizionali o industriali sotto molti punti di vista, inclusa la qualità, la portata, l'usabilità e la permanenza.

Ci sono molti tipi di progetti collaborativi nei social media (per esempio Wikipedia), blog e microblog (per esempio Twitter) o siti di reti sociali (per esempio Facebook) e comunità di contenuti (per esempio You Tube), ma la dif-

Figura 2. Discordanza tra eventi avversi riportati



ferenza tra questi diventa via via sempre meno definita. Un punto importante per la presente discussione è che le agenzie regolatorie stanno col tempo realizzando che i social media possono essere metodi di comunicazione tra le comunità alle quali in precedenza non avevano accesso. È stato stimato che circa il 10% delle interazioni in varie forme di social media riguardano la salute e tra queste una componente importante sono i farmaci.

Per questo molte agenzie regolatorie (EMA, FDA e Agenzie nazionali) stanno ora investendo pesantemente su questa forma di comunicazione e stanno usandola non solo per diffondere importanti messaggi di allerta sulla sicurezza, ma anche per ascoltare le discussioni sugli argomenti correnti e invitare a fornire feedback. Un'area importante che sta emergendo dagli scambi nell'ambito dei social media è la reale efficacia clinica delle medicine. Nel corso degli anni Agenzie regolatorie, politici e stampa hanno posto una grande enfasi sulla sicurezza dei farmaci piuttosto che sulla loro efficacia nella popolazione generale dopo l'autorizzazione alla commercializzazione. Una volta che l'efficacia è stata stabi-

lita nei trial clinici si pensa che sia scontata nell'uso in comunità. Le conversazioni nei social media stanno mettendo in discussione questo atteggiamento.

Conclusioni

La valutazione sulla sicurezza o ancor meglio sul rapporto rischi-benefici, è una responsabilità condivisa.

I prescrittori, l'industria e i pazienti devono tutti interagire con le autorità regolatorie usando gli strumenti più rilevanti oggi disponibili. Occorre porre un'attenzione crescente alla voce dei pazienti così come occorre ancora realizzare a pieno l'impatto delle tecniche dei social media. Poiché i metodi di autorizzazione alla commercializzazione si evolvono, portando le medicine a essere disponibili precocemente sul mercato nel loro ciclo vitale, il ruolo di queste forme di valutazione sarà sempre più importante.

Bibliografia

1. Clin Pharm Therap 2009;85:241-6. **CDI** □□□
2. Clin Pharm Therap 2012;92:486-93. **CDI** ■□□

Reazioni avverse da automedicazione: curarsi fa bene?

Il ricorso all'automedicazione nasconde rischi di interazioni o reazioni avverse delle quali il paziente è praticamente ignaro

Non sempre curarsi fa bene, e non si parla soltanto di terapie farmacologiche assunte a sproposito perché residue di vecchie prescrizioni, oppure interrotte o modificate in maniera arbitraria e inappropriata, ma anche dei farmaci di automedicazione o del fai-da-te. La medicina moderna non di rado è eccessiva e, sempre più spesso, porta all'assunzione di farmaci anche senza chiare indicazioni prescrittive.

I problemi legati all'assunzione dei farmaci rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità, e costituiscono un notevole onere per le risorse sanitarie. Diversi studi hanno mostrato un alto tasso di reazioni avverse ai farmaci nei pazienti ospedalizzati,¹⁻⁴ tuttavia solo un recente studio⁵ ha fornito dati sul tasso di reazioni avverse direttamente correlate all'automedicazione.

Controindicato il fai-da-te

Lo studio prospettico, della durata di otto settimane, condotto nelle Unità

operative di Pronto soccorso di undici ospedali universitari francesi, ha coinvolto tutti i pazienti adulti che avevano fatto un uso arbitrario di farmaci, prescritti o meno. Nello specifico, facendo riferimento alla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità secondo cui "l'automedicazione è la selezione e l'uso di farmaci per trattare sintomi e malattie autodiagnosticate dal soggetto", gli autori della ricerca hanno incluso tutti i pazienti che, accedendo al Pronto soccorso e rispondendo a un questionario, rientravano in una delle seguenti categorie:

- assunzione di farmaci senza prescrizione (SOP o OTC, farmaci residui da vecchie prescrizioni o prescritti per un'altra persona);
- modificazione arbitraria della terapia farmacologica;
- interruzione arbitraria della terapia farmacologica.

Su 4.661 pazienti intervistati, 3.027 rientravano nei criteri di inclusione con un'età mediana di 43 anni; il 53,5% erano donne, 16 delle quali in gravidanza. Tra i 3.027 pazienti inclusi, il 59,9% dichiarava di assumere almeno un farmaco e il 63,7% rientrava nei criteri dell'automedicazione durante le due settimane precedenti la

compilazione del questionario. Dal punto di vista farmaceutico, sul totale di 11.724 farmaci dichiarati, il 32,5% (n=3.848) è stato assunto secondo i parametri dell'automedicazione stabiliti e, tra questi, i più frequenti erano gli analgesici (n=2.184, 75%). Tra i farmaci implicati nell'automedicazione, erano più spesso coinvolti i SOP o gli OTC (50,5%) rispetto ai farmaci derivanti da una prescrizione precedente (19,9%) o condizionata (14,5%) e rispetto ai farmaci ottenuti tramite Internet (1,2%) o altra fonte (6,5%).

Per quanto riguarda il tasso di reazioni avverse registrato, il 9,8% (n=296) ha avuto una reazione avversa, che era correlabile ai criteri dell'automedicazione solo in 52 casi (1,72%). Le reazioni avverse legate a SOP e OTC riguardavano l'1% di tutti i soggetti che hanno dichiarato di assumere questo tipo di medicine (n=1.927). La giovane età e l'appartenenza del farmaco al gruppo terapeutico N (Sistema Nervoso Centrale) sono risultati fattori indipendenti associati alle reazioni avverse collegate all'automedicazione. Gli psicolettici e gli analgesici, infatti, sono stati i gruppi terapeutici maggiormente coinvolti e le più frequenti reazioni avverse da automedicazione so-

no state neurologiche e psichiatriche. È confortante il risultato dello studio secondo cui il tasso di reazioni avverse legate all'automedicazione è relativamente basso: 17,6% dei pazienti che hanno avuto almeno una reazione avversa (52/296) ovvero 1,7% della popolazione in studio (52/3.027) oppure 2% dei pazienti rispondenti ai criteri dell'automedicazione (52/2.556). Tuttavia, i dati emersi da questa ricerca mostrano che il rischio di reazioni avverse, talvolta anche gravi con ospedalizzazione (36,5%, limiti di confidenza al 95% da 24,5 a 50,1), dovrebbe essere ben pesato rispetto ai benefici che si potrebbero trarre dall'automedicazione. I SOP e gli OTC, infatti, sono farmaci utili, facilmente accessibili a tutti i cittadini e rappresentano importanti strumenti immediatamente disponibili. Il loro consumo è scarsamente controllabile anche perché la pubblicità e le operazioni di marke-

ting messe in atto dalle aziende farmaceutiche "aggrediscono" i consumatori, aumentando notevolmente l'appetibilità dei farmaci che sono vendibili senza controllo del medico, ma la cui assunzione comporta comunque dei rischi anche di interazione con altri farmaci, cibi e bevande. Un uso incontrollato di queste categorie di farmaci, unitamente a una terapia a base di farmaci con obbligo di prescrizione medica ma inappropriata o non aderente perché decisa in modo arbitrario proprio dal singolo cittadino, aumenta il rischio di reazioni avverse.

Che cosa si può fare

Sarebbe utile e importante tracciare l'uso dei farmaci dopo che le reazioni avverse sono state adeguatamente rese note, al fine di assicurare i più idonei interventi regolatori. I cittadini molto spesso sono ignari delle conseguenze derivanti dall'automedicazione,

anche in termini di costi sanitari. Occorre operare in una logica di gestione del farmaco integrata tra personale sanitario e cittadini, per incrementare la consapevolezza che non sempre curarsi con il fai-da-te fa bene, che la consulenza medica non andrebbe evitata in nessuna circostanza, che l'assunzione di SOP e OTC non è immune da rischi e che una terapia farmacologica appropriata e aderente è fondamentale alla cura stessa.

Elena Buccellato

Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Farmacologia Clinica e Sperimentale

Bibliografia

1. JAMA 1998;279:1200-5. **CDI** NS
2. Brit Med J 2004;329:15-9. **CDI** □□□
3. Intensive Care Med 2010;36:1033-7. **CDI** □□□
4. N Engl J Med 2011;365:2002-12. **CDI** □□□
5. Drug Saf 2013;36:1159-68. **CDI** □□□

Disturbi neuropsichiatrici da statine

Sono ancora non univoche le prove riguardo a un possibile danno neuropsichiatrico da parte delle statine

Gli effetti sul sistema nervoso centrale

Nel corso degli anni sono emerse prove a sostegno dell'ipotesi che le statine, efficaci nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie coronariche grazie alla loro azione ipocolesterolemizzante,¹ possano essere di beneficio in diverse malattie del sistema nervoso centrale, in particolare nel morbo di Alzheimer.² Sebbene gli esiti degli studi clinici che hanno valutato le applicazioni potenziali delle statine nei disturbi neuropsichiatrici siano contrastanti, c'è accordo generale sul fatto che le statine possano esercitare effetti farmacologici sul sistema nervoso centrale. Questi effetti potrebbero essere anche dannosi e portare alla sospensione del trattamento con le statine, situazione che esporrebbe tuttavia il paziente al rischio di eventi cardiovascolari.

Il danno neuropsichiatrico

Una revisione³ ha cercato di fare il punto sulle prove disponibili circa il danno neuropsichiatrico delle statine. Le prime evidenze di effetti avversi centrali (sintomi depressivi, ideazione suicidaria e pensieri ossessivi) associati all'uso di statine sono emerse da *case report*. Successivamente dati di registri nazionali di segnalazione spontanea delle reazioni avverse hanno rilevato l'insorgenza di una pletera di sintomi psichiatrici in relazione all'uso di statine; in particolare in Nuova Zelanda⁴ sono stati descritti 203 report di eventi psichiatrici associati alle statine, che comprendevano 67 eventi avversi classificati come disturbi dell'umore, 30 come disturbi cognitivi, 51 come disturbi del sonno, 14 come disturbi della percezione e 107 come altre reazioni (astenia, affaticamento, letargia, malessere, sonnolenza e stanchezza). Per l'Italia, sono stati analizzati 60 report di disturbi psichiatrici associati con le statine contenuti nella banca dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (4,3% delle reazioni totali segnalate per simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e

lovastatina).⁵ Una analisi di proporzione di questi dati italiani non ha rilevato tuttavia un particolare rischio di segnalazione di eventi psichiatrici per le statine (ROR aggiustato: 0,7, limiti di confidenza al 95% da 0,6 a 1,0) con l'eccezione di un certo rischio di segnalazione di insonnia (ROR aggiustato: 3,3, limiti di confidenza al 95% da 1,9 a 5,7).

Studi clinici randomizzati e studi osservazionali hanno cercato di valutare gli effetti delle statine sul comportamento e sull'umore utilizzando esiti che comprendevano aggressività, rabbia, ansia, depressione, atteggiamento ostile, impulsività e umore alterato.³ La maggior parte di questi studi non ha osservato effetti psichiatrici positivi o negativi, mentre solo in alcuni di essi sono stati rilevati rischi specifici per particolari statine (per esempio rischio di ricorrere all'uso di antidepressivi durante il trattamento con simvastatina: 1,59, limiti di confidenza al 95% da 1,08 a 2,45).⁶ L'alterazione delle funzioni cognitive è stata osservata soprattutto in studi descrittivi, ma dimostrata solo raramente in studi analitici. Le stesse considerazioni si posso-



no fare anche per i disturbi del sonno e per le disfunzioni sessuali.³

Le reazioni avverse neuropsichiatriche delle statine sembrano quindi essere eventi rari e non prevenibili che si osservano più spesso in pazienti sensibili che probabilmente hanno alterazioni subcliniche della neurotrasmissione. I dati disponibili non ci consentono di stabilire se elementi quali età avanzata o storia pregressa di disturbi psichiatrici possano essere considerati fattori di rischio per lo sviluppo di questi eventi.³

La spiegazione farmacologica

I meccanismi farmacologici ipotizzabili per spiegare questi effetti sono molteplici, non mutualmente esclusivi. Questi effetti sarebbero effetti di classe e dose dipendenti. In alcuni casi sono stati descritti anche per altri farmaci ipolipemizzanti. E' probabile (ma deve essere confermato) che si verifichino più spesso con statine di natura lipofila. Nella gran parte dei casi gli ef-

fetti neuropsichiatrici attribuiti alle statine si risolvono spontaneamente dopo la sospensione del trattamento o con l'introduzione di una dieta specifica ricca di omega-3.³

Che cosa fare

Quando si osservano queste reazioni avverse è importante assicurare comunque un trattamento ipocolesterolemizzante, soprattutto in prevenzione secondaria. Pertanto è opportuno prendere in esame le seguenti possibilità:³

- poiché in molti casi queste manifestazioni sono transitorie e si risolvono con il prosieguo della terapia, nei casi in cui le manifestazioni neuropsichiatriche siano lievi e il paziente sembri in grado di tollerarle, si può mantenere almeno per un periodo il trattamento con le statine;
- se i sintomi neuropsichiatrici sono da moderati a gravi, si può cercare di risolverli sostituendo la statina con un'altra statina che sia preferibilmente meno lipofila;

- poiché ci sono evidenze a sostegno di una dose-dipendenza, è opportuno considerare anche la riduzione della dose prima di procedere alla sospensione definitiva della statina;
- l'uso di acidi grassi omega-3 può essere considerato come trattamento e potenzialmente per la profilassi;
- non ci sono prove che l'uso di farmaci psicotropi possa risolvere gli eventi; pertanto è opportuno ricorrere alla terapia farmacologica solo nel caso di sintomi particolarmente gravi e persistenti.

Marco Tuccori

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana,
Centro FV Toscana

Bibliografia

1. J Clin Lipidol 2013;7:102-8. **CDI** ■■■■
2. J Neurol Sci 2012;322:59-63. **CDI** □□□
3. CNS Drugs 2014;28:249-72. **CDI** □□□
4. Drug Saf 2007;30:195-201. **CDI** □□□
5. Drug Saf 2008;31:1115-23. **CDI** □□□
6. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1998;7:399-402.



SEGNALI DAL MONDO

Vemurafenib e granuloma piogenico

Oltre a carcinomi squamocellulari, melanomi, cheratoacantomi e rash cutanei, la somministrazione di vemurafenib può associarsi alla comparsa di granulomi piogenici multipli.

La segnalazione viene da una lettera pubblicata dal *New England Journal of Medicine*¹ e riguarda una donna di 69 anni con un melanoma metastatico trattata per l'appunto con vemurafenib, dopo due anni di malattia, al dosaggio standard di 960 mg due volte al giorno.

Al sesto giorno di terapia è comparso un rash cutaneo diffuso, tale da richiedere la sospensione del trattamento per una settimana, dopo la quale il farmaco è stato reintrodotta a un dosaggio ridotto (75% della dose iniziale, 720 mg due volte al giorno). Dopo 12 settimane è comparso un cheratoacantoma in regione claveare e una lesione vascolare a rapida crescita sul naso. Entrambe le lesioni sono state asportate e per quella nasale è stato necessario procedere a un trapianto di cute. La lesione nasale era un granuloma piogenico.

Nonostante queste lesioni la terapia è continuata, ma dopo un mese sono comparsi altri 6 granulomi piogenici vicino al trapianto di cute: 4 sono stati asportati e 2 lasciati in sede. Parallelamente le tecniche di imaging indicavano una risposta completa del tumore alla terapia in atto, che è quindi stata sospesa per due settimane. Nel periodo di non terapia le due lesioni nasali sono rimaste stabili e non ne sono comparse di nuove, tanto da indurre a riprendere il trattamento anche se a un dosaggio ulteriormente ridotto (50% della dose piena, cioè 480 mg due volte al giorno). Le due lesioni sono aumentate di dimensione ma con un incremento molto lento nel tempo.

Secondo gli autori della segnalazione la responsabilità del vemu-

rafenib è altamente probabile visto l'andamento in base alle interruzioni del trattamento e il *rechallange*.

Il meccanismo biologico dell'effetto avverso sarebbe analogo a quello alla base degli altri disturbi dermatologici associati al vemurafenib e collegati all'attivazione della via metabolica delle MAP chinasi.

1. N Engl J Med 2014;371:1265-7. **CDI** NS

E' online il 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 Farmaci & Gravidanza

a cura di **Marco Tuccori**
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana,
Centro FV Toscana

La vaccinazione anti influenza pandemica in gravidanza

I rischi connessi all'infezione influenzale nelle donne in gravidanza sono stati riconosciuti da molto tempo.¹

La pandemia del virus influenzale A/H1N1 della stagione 2009-2010 non ha fatto eccezione: le donne in gravidanza erano a maggior rischio di contrarre una forma grave di influenza A/H1N1 rispetto alla popolazione generale e quelle che hanno contratto l'infezione hanno avuto una maggiore frequenza di esiti di gravidanza negativi rispetto a quelle che non hanno contratto il virus.^{2,3}

Nonostante i dati di sicurezza fossero limitati, le donne in gravidanza sono state incluse nelle categorie prioritarie nei programmi di vaccinazione contro A/H1N1. Questa particolare attenzione ha reso disponibili molti dati per valutazioni retrospettive della sicurezza del vaccino, che oggi sono disponibili.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) coordinò un monitoraggio della sicurezza del vaccino in tutta Europa, dato che al mo-

mento della messa in commercio, per l'urgenza della vaccinazione, non esisteva nessun dato clinico sull'uso del vaccino. In Italia nella popolazione si era diffusa la preoccupazione sui rischi del vaccino e degli adiuvanti in esso contenuti e il fenomeno aveva interessato anche la categoria delle gestanti.

Per valutare le conseguenze fetali e neonatali associate alla somministrazione del vaccino A/H1N1 durante la gravidanza è stato condotto uno studio osservazionale di coorte⁴ tra il 1 ottobre 2009 e il 30 settembre 2010 su donne residenti in Lombardia, di età compresa tra i 12 e i 55 anni, che avevano partorito tra la 23° e la 45° settimana di gestazione. Lo studio di Trotta et al. è stato coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'ufficio Prevenzione, l'Ufficio di epidemiologia e il Centro di farmacovigilanza della Regione Lombardia.

Le donne vaccinate (esposte) sono state confrontate con le donne eleggibili alla vaccinazione ma non vaccinate (non esposte) al fine di valutare le conseguenze dell'esposizione al vaccino.

Tra le conseguenze a carico della madre sono stati analizzati i seguenti parametri: tipo di parto, accesso all'unità di terapia intensiva, preeclampsia/eclampsia, morte (durante o post partum) e diabete gestazionale.

Tra le conseguenze fetali e neonatali sono stati valutati i

seguenti parametri: morti perinatali, parto prematuro, accesso alla rianimazione neonatale e alle cure intensive neonatali e malformazioni congenite.

Le donne in gravidanza eleggibili erano 86.171, di cui 6.246 erano state vaccinate. Di esse 3.615 (57,9%) avevano ricevuto la vaccinazione nel terzo trimestre di gestazione e 2.557 (40,9%) nel secondo trimestre.

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra le donne esposte e le non esposte alla vaccinazione negli esiti selezionati con l'eccezione di un limitato aumento della prevalenza di diabete gestazionale (odds ratio aggiustato: 1,26, limiti di confidenza al 95% da 1,04 a 1,53) e di preeclampsia/eclampsia (odds ratio aggiustato: 1,19, limiti di confidenza al 95% da 1,02 a 1,39) nelle donne vaccinate rispetto alle non vaccinate.

Le conseguenze fetali e neonatali erano simili nei due gruppi di donne. Sono state rilevate malformazioni congenite nel gruppo delle donne esposte, ma il dato non era statisticamente significativo.

Questo studio fornisce importanti informazioni relative alla sicurezza in gravidanza del vaccino H1N1 che, rispetto al passato, sostengono una maggiore fiducia verso le campagne di vaccinazione che coinvolgono le donne in gravidanza. Sarebbe tuttavia importante realizzare metanalisi di tutti gli studi disponibili per confermare la sicurezza del vaccino, anche a fronte dell'eventualità di nuove pandemie. Certamente esiste la necessità di continue ricerche sulla vaccinazione durante la gravidanza per far luce sulle attuali incertezze quali la sicurezza degli adiuvanti contenuti nel vaccino o le conseguenze della vaccinazione nel primo trimestre di gravidanza (non valutate in questa analisi).

Gli studi osservazionali e la sorveglianza in "tempo reale" svolgono un ruolo centrale nel monitorare la sicurezza dei vaccini durante la gravidanza, ma sarebbe auspicabile aumentare le collaborazioni a livello internazionale per allineare i metodi di ricerca e gli strumenti di raccolta dei dati al fine di ridurre l'eterogeneità tra gli studi osservazionali e di poter beneficiare di future metanalisi di dati aggregati di diversi studi o di dati individuali.⁵

Irma Convertino e Marco Tuccori

Sezione di Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci,
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana,
Centro FV Toscana

Bibliografia

1. Infl Other Resp Viruses 2013;7:1033-9.
2. Brit Med J 2011;342:d3214. **CDI** □□□
3. Lancet 2009;374:451-8. **CDI** □□□
4. Brit Med J 2014;348:g3361. **CDI** □□□
5. Brit Med J 2014;348:g3500. **CDI** ■■□

Giulio ha mal di testa

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

Giulio, 60 anni, dopo una diagnosi di trombosi venosa profonda all'arto inferiore destro, inizia, su prescrizione del medico curante, una terapia anticoagulante a base di iniezioni sottocutanee di enoxaparina (6000 UI/die).

Dopo circa un'ora dall'inizio della terapia il paziente avverte forti dolori alla testa, accompagnati da una sensazione di oppressione toracica quando si sdraia. Il medico, sulla base dei sintomi di Giulio, diagnostica una cefalea pulsante in zona occipitale e, valutando le tempistiche di insorgenza della reazione, decide di sospendere la terapia anticoagulante. Giulio viene sottoposto a esami ematologici e neurologici che rivelano parametri nella norma. Viene eseguito anche un ecoDoppler dei tronchi sovraortici per ottenere informazioni strutturali ed emodinamiche sulla condizione vascolare, che non evidenzia anomalie.

Dopo una interruzione della terapia farmacologica di dieci giorni, data la risoluzione del disturbo, il medico imposta nuovamente la terapia con enoxaparina al fine di portare a termine il trattamento terapeutico. La reazione avversa riappare con intensità e tempistica simile alla prima volta.

Visto il quadro clinico del paziente, il trattamento anticoagulante viene modificato utilizzando un terzo del dosaggio dell'eparina a basso peso molecolare. Nonostante la riduzione posologica, però, la cefalea riappare, seppur di minore intensità.

La sospensione definitiva della terapia con enoxaparina porta alla completa remissione dei sintomi in tre giorni.

Il possibile meccanismo farmacologico

La cefalea è un disturbo neurologico di forte impatto personale e sociale. Più di un europeo su due dichiara di aver sofferto di mal di testa nell'ultimo anno, con una prevalenza maggiore nel genere femminile. Oltre alle cefalee primarie, in cui il mal di testa è un disturbo non correlato alla presenza di altre patologie, esistono le cosiddette cefalee secondarie, ovvero quelle forme in cui il disturbo è un sintomo di una condizione concomitante, non sempre ben identificabile, come l'ipertensione arteriosa, la sinusite, un trauma cranico, l'anemia, un'allergia e alcune terapie farmacologiche. Dati clinici e sperimentali suggeriscono che l'apporto di sangue sia strettamente correlato alla nocicezione meningeale e alla patogenesi del mal di testa.¹ Secondo l'ipotesi neurovascolare di Moskowitz le cefalee sarebbero scatenate da stati infiammatori che coinvolgono il sistema nervoso, caratterizzati da un aumento del flusso sanguigno, stravasamento di plasma, aggregazione e adesione delle piastrine con attivazione dei mastociti.² La somministrazione di un farmaco eparinico, quale l'enoxxaparina, può potenzialmente giocare un ruolo determinante nell'insorgenza dell'attacco di cefalea, anche se al momento in letteratura non sono stati pubblicati casi di cefalee pulsanti associati all'utilizzo dell'anticoagulante.

Le proprietà vasorilassanti dell'eparina non frazionata sono state ampiamente studiate. Grazie alla sua capacità di chelare il calcio e di inibire la mobilizzazione di calcio intracellulare, l'eparina è in grado di inibire i meccanismi che portano alla contrazione delle cellule lisce vascolari.³

L'endotelio dei vasi sanguigni riveste un ruolo importante nel mantenimento del tono vascolare, esso infatti può rilasciare sostanze che modulano l'equilibrio tra vasocostrizione e vasodilatazione. In risposta a stimoli differenti, l'endotelio produce e rilascia fattori quali ossido nitrico (NO), prostaciclina e fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale.⁴

L'effetto vasodilatante è dovuto al coinvolgimento di una serie di vie metaboliche quali la soppressione della produzione di endotelina, la stimolazione del rilascio di NO e l'aumento di cGMP.⁵

L'ossido nitrico è stato identificato come il componente chiave nelle interazioni tra l'endotelio e la muscolatura liscia sottostante. Studi preclinici hanno evidenziato che l'NO sti-

mola il rilascio del peptide correlato al gene della calcitonina (CRGP) da fibre nervose perivascolari.⁶

Il CRGP è un potente vasodilatatore e può intervenire nella trasmissione del dolore. Nello specifico, sono stati rilevati alti livelli di CRGP durante attacchi acuti di cefalea in pazienti che soffrono di emicrania.⁷

Per quanto riguarda le eparine a basso peso molecolare, studi su modelli animali hanno evidenziato che la somministrazione di enoxaparina nel criceto provoca una diminuzione del tono delle arterie.⁸ Questo effetto è stato riscontrato anche in studi sull'uomo, confermando il potenziale effetto vasodilatante dell'anticoagulante, riconducibile anch'esso al rilascio di ossido nitrico.⁹

Benché i meccanismi patogenetici del caso preso in esame non siano completamente chiariti, l'algoritmo di Naranjo indica che la relazione di causalità tra farmaco e reazione avversa è "molto probabile", soprattutto per la positività del *re-challenge*. Il caso clinico suggerisce la possibile relazione tra insorgenza di cefalea e terapia farmacologica con eparine. Secondo i dati presenti in letteratura scientifica, il meccanismo più plausibile appare quello legato alla produzione di ossido nitrico, direttamente correlato alla condizione patologica. Essendo la cefalea un disturbo molto comune ma difficile da classificare e gestire, una maggiore conoscenza di questa possibile reazione avversa, la cui frequenza è definita nella scheda tecnica come "non nota", potrebbe essere utile nella pratica clinica al fine di supportare una diagnosi differenziale.

**Tatiana Brusadelli, Carla Carnovale,
Marta Gentili, Sonia Radice**

**UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza,
AO L. Sacco-Polo Universitario, Milano**

Bibliografia

1. J. Neurophysiol 1988;59:648-65. **CDI NS**
2. Neurology 1993;43:S16-20. **CDI NS**
3. J Biol Chem 1988;263:11075-9. **CDI NS**
4. Circulation 2000;102:296-301.
5. Cardiovasc Surg 1996;37:445-52. **CDI NS**
6. Cephalalgia 2000;20:281.
7. Ann Neurol 1990;28:183-7. **CDI NS**
8. Vasc Pharmacol 2003;40:167-74. **CDI NS**
9. Eur J Cardio-thor Surg 2004;26:951-5. **CDI NS**

Biologici e TBC

Rimane aperta la questione del rischio di attivazione di una tubercolosi latente nei pazienti con una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata (artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche intestinali) trattati con farmaci biologici.

Ora una revisione sistematica con metanalisi condotta da ricercatori spagnoli cerca di aggiungere nuove informazioni al riguardo.¹ Sono stati ritrovati 11.130 articoli e abstract, 163 dei quali rispondevano ai criteri definiti a priori per la selezione: 100 studi controllati e randomizzati, per un totale di 75.000 pazienti, e 63 studi a lungo termine con casi e controlli per un totale di 80.774,45 anni-paziente.

In tutto sono stati registrati 31 casi di tubercolosi nei pazienti trattati con inibitori del TNF (odds ratio: 1,92, limiti di confidenza al 95% da 0,91 a 4,03, $p=0,085$), 1 nei pazienti trattati con abatacept e nessuno in quelli trattati con rituximab, tocilizumab, ustekinumab e tofacitinib. Negli studi di lunga durata il tasso di incidenza di tubercolosi era pari a $>40/100.000$ con tutti i farmaci eccetto il rituximab. I casi erano comunque più frequenti nei pazienti con artrite reumatoide trattati con gli anticorpi monoclonali anti TNF (tasso di incidenza 307,71) rispetto a quelli con rituximab (tasso di incidenza 20,0) o etanercept (tasso di incidenza 67,58).

Come atteso i casi di tubercolosi erano più frequenti nei pazienti che vivevano in aree a maggior incidenza di tubercolosi nella popolazione generale.

I dati emersi dagli studi controllati e randomizzati non raggiungono la significatività statistica per valutare il rischio di riattivazione di un'infezione tubercolare latente. Occorre valutare comunque da caso a caso il rapporto rischi/benefici prima di intraprendere un trattamento a lungo termine con farmaci biologici.

1. *Rheumatology* 2014;53:1872-85. CDI ■■■■



Antibiotici e sulfoniluree

La somministrazione contemporanea di alcuni antibiotici e di una sulfonilurea comporta un aumento del rischio di ipoglicemia con le ovvie conseguenze per il paziente diabetico. Che ci siano interazioni di questo tipo è cosa nota, ma un gruppo di ricercatori statunitensi ha cercato di determinare questo rischio analizzando diverse classi di antibiotici in uno studio retrospettivo di coorte condotto in Texas.¹

Sono stati considerati tra il 2006 e il 2009 i pazienti di Medicare con

più di 66 anni di età ai quali era stata prescritta glipizide o gliburide e che avevano ricevuto in contemporanea una prescrizione di uno tra i 16 antibiotici più comunemente usati in questa popolazione. Obiettivo era rilevare gli eventi ipoglicemici che portavano a un ricovero o a un accesso al Pronto soccorso entro due settimane dall'esposizione all'antibiotico, confrontando i pazienti trattati con antibiotici noti per aumentare il rischio di ipoglicemia rispetto ad altri antibiotici per i quali non è stata segnalata questa associazione. All'analisi multivariata, dopo aver corretto i risultati per vari fattori di confondimento, comprese le caratteristiche dei pazienti e le indicazioni all'uso dei farmaci, cinque antibiotici si associavano a tassi maggiori di ipoglicemia rispetto agli altri antimicrobici: claritromicina (odds ratio 3,96, limiti di confidenza al 95% da 2,42 a 6,49), levofloxacina (odds ratio 2,60, limiti di confidenza al 95% da 2,18 a 3,10), cotrimossazolo (odds ratio 2,56, limiti di confidenza al 95% da 2,12 a 3,10), metronidazolo (odds ratio 2,11, limiti di confidenza al 95% da 1,28 a 3,47) e ciprofloxacina (odds ratio 1,62, limiti di confidenza al 95% da 1,33 a 1,97). Il numero di casi da trattare per osservare un episodio ipoglicemico (NNH) andava da 71 per la claritromicina (il farmaco maggiormente in causa) a 334 per la ciprofloxacina.

I pazienti più a rischio per questa interazione erano i più anziani, le donne, i pazienti di etnia nera o ispanica, quelli con importanti comorbidità o con storia di episodi ipoglicemici.

Nel corso del 2009 il 28,3% dei pazienti in terapia con una sulfonilurea ha ricevuto la prescrizione di uno dei 5 antibiotici in causa, i quali giustificavano il 13,2% di tutti gli episodi di ipoglicemia nei pazienti trattati con sulfoniluree.

Gli autori concludono che la prescrizione di antibiotici in questo tipo di pazienti è molto comune e che la scelta del principio attivo deve essere oculata, ricorrendo se possibile agli antimicrobici che non aumentano il rischio di pericolose ipoglicemie.

1. *JAMA Intern Med* 2014;DOI:10.1001/jamainternmed.2014.3293.

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. 84, settembre-ottobre 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.