

FOCUS

farmacovigilanza



► n. 95 NOVEMBRE – DICEMBRE 2016 ◀

Sommario

PRIMA PAGINA

Malattie come reazioni avverse da non vaccinazione 2

IL PUNTO

Paracetamolo in gravidanza: possibili conseguenze sul nascituro? 5

La continua ascesa del sito..... 8

RUBRICA FITOVIGILANZA & INTEGRATORI

La sicurezza degli integratori a base di *Ganoderma lucidum* 11

NOTIZIE DALLA LETTERATURA

Il neonato soffre i betabloccanti 14

Rischio di fratture con i bifosfonati a lungo termine 14

Calo ponderale con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi 14

Esplosive sigarette elettroniche 15

Danni epatici da bevande energetiche 15

Rischio di scompenso acuto con i FANS 16

Anziani: i vantaggi di STOPP e START 17

Reazioni al mezzo di contrasto: serve l'idratazione? 17

In gravidanza risonanza sì, gadolinio no 18

Le ricadute degli SSRI si misurano a scuola 19

Surrene pigro con gli oppioidi 19

Se anche il cuore fa da bersaglio 20

Focus Farmacovigilanza Anno XXII - n. 95, novembre-dicembre 2016
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo (UNIVR)

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)

Coordinatore editoriale: Pietro Dri (Zadig)

Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:

Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro³

C. Biagi¹, A. Cocci², A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹, E. Sapigni¹, R. Satolli⁶, M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴

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

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

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: Tommaso Saita (Zadig)

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. Scuro 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.

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



Malattie come reazioni avverse da non vaccinazione

Michele Gangemi¹, Ugo Moretti² e Giampaolo Velo³

¹ Pediatra di famiglia, AUSL 20, Verona

² Centro FV Regione Veneto

³ Università di Verona, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sez. Farmacologia

Focus Farmacovigilanza si è già occupato del fenomeno del calo delle coperture vaccinali e dei possibili rimedi.¹ Questo nuovo articolo si pone l'obiettivo di parlare delle conseguenze da non vaccinazione in una ottica di salute pubblica. Del resto la segnalazione di reazioni avverse non ha a che fare solo con la salute del singolo, ma fornisce dati preziosi per aggiornare il profilo di un farmaco per quanto riguarda la sicurezza.

In campo vaccinale il calo delle coperture non rappresenta un rischio solo per il singolo bambino, ma riguarda tutta la comunità per il possibile riemergere di malattie che si ritenevano estinte. La copertura vaccinale per arrivare alla eliminazione della malattia deve essere di almeno il 95% nel caso del morbillo e varia in base alla contagiosità della malattia. In una epoca complessa come la nostra non possiamo guardare alla salute limitandoci ai determinanti prossimali, ma dobbiamo guardare ai determinanti distali. L'epigenetica è diventata patrimonio dei medici e ha permesso di superare lo sterile antagonismo tra genetica e ambiente, proponendo un modello di spiegazione che vede determinanti della salute infantile già in gravidanza e anche prima.

La campagna "Genitori più" propone proprio un approccio di salute pubblica per i determinanti di sicura efficacia nella salute del bambino:² l'astensione dal fumo e dall'alcol in gravidanza sono estremamente importanti per la salute del bambino, così come la lettura ad alta voce ("Nati per leggere") per nutrire la mente. In questa campagna la promozione delle vaccinazioni è una prassi di documentata efficacia in tutta la letteratura scientifica. Ogni bambino dovrebbe vedere garantito il proprio diritto all'accesso alle migliori cure possibili e anche quello alle migliori pratiche preventive possibili, comprese tutte le vaccinazioni che siano sicure (cioè non gravate da un eccesso di reazioni avverse) ed efficaci (cioè capaci di evitare la malattia contro cui ci si vaccina), oltre che non specificamente controindicate.

Sebbene nessuno contesti questi principi, da diversi anni vediamo diffondersi un clima di sospetto e diffidenza o più spesso di dubbio e confusione che si traduce in un pericoloso atteggiamento di "esitazione vaccinale", che ha determinato un calo delle coperture vaccinali.³ Esso è rivolto per lo più verso le malattie caratterizzate da letalità apparentemente contenuta, ma con elevata diffusibilità (che richiedono coperture molto alte per garantire la protezione di gruppo impedendo lo scoppio di epidemie). Il vaccino che soffre maggiormente questa condizione è quello contro morbillo, parotite e rosolia (MPR), che ha ormai raggiunto un livello di copertura vaccinale allarmante (86%, meno 4 punti percentuali rispetto all'anno precedente), con la possibilità già ora della ricomparsa di epidemie.

In controtendenza sono i vaccini contro le malattie che hanno al contrario alta letalità e bassissima diffusibilità, come quelli contro le varie forme di meningite.⁴ Al di là delle valutazioni sociologiche su quella che sembra una tendenza ormai esasperata all'interesse individuale dimenticando i bisogni collettivi, si tratta di una reazione comunque ingiustificata dal momento che in realtà la vaccinazione contro MPR è "conveniente" anche per il singolo e non solo per la collettività. La apparente benignità di malattie come il morbillo è infatti dovuta all'effetto di protezione di gruppo dato dalla (fino a oggi mantenuta) alta percentuale di soggetti vaccinati; a



questa si contrappone la cronaca dei rari ma drammatici casi di malattie invasive.

Se consideriamo popolazioni native non vaccinate, verificiamo che, mentre per evitare un decesso da meningococco B occorre vaccinare centinaia di migliaia di bambini, per lo stesso numero di bambini la vaccinazione contro MPR di decessi ne evita centinaia, per lo più soggetti “fragili”, ma senza escludere persone fino a quel momento ritenute perfettamente sane. Ed eccoci ritornati al concetto iniziale di reazioni avverse da non vaccinazione, che coinvolgono tutta la comunità e non solo coloro che rifiutano la vaccinazione. A questo proposito vale la pena soffermarsi sull’attuale strategia adottata per il vaccino contro il papillomavirus (HPV). In un primo momento è stato limitato solo alle ragazze in età prepubere, mentre attualmente viene offerto anche ai maschi.⁵ L’estensione ai ragazzi tiene conto, tra le altre cose (prevenzione dei tumori dell’ano, del pene e dell’orofaringe), delle modalità di trasmissione dell’HPV che è più frequente da uomo a donna. Quando spieghiamo il perché della scelta ai genitori richiamiamo l’importanza di vaccinare anche il maschio, nonostante il carcinoma dell’utero sia esclusivo della donna. Ci sembra un esempio efficace di cambio di paradigma dalla salute del singolo a quella della comunità.⁶ In realtà si è formata una ampia schiera di genitori confusi che magari continuano a far vaccinare i figli, ma lo fanno svogliatamente, con diffidenza, spesso spinti dalla emotività del momento e dalla cronaca che porta alla ribalta i casi drammatici di soggetti che hanno avuto una meningite o che ricorrono al tribunale perché ritengono che il loro figlio sia stato danneggiato da un vaccino.⁷ In questo contesto le fantasiose sentenze, basate sul parere di consulenti non all’altezza, creano ancora maggiore sfiducia nella scienza.

Abbiamo il dovere di chiederci se siamo attrezzati per fornire le risposte giuste a questi nuovi bisogni; non tutti i segnali sono coerenti e ci sembra anzi che alcuni siano decisamente criticabili. Pensiamo che sia giusto evidenziare questi ultimi perché da una attenta riflessione potrebbe nascere una nuova fruttuosa alleanza che consenta l’inizio di un’era di fiducia verso questo straordinario veicolo di salute e prevenzione:

- 1) offrire 22 calendari vaccinali diversi in base alla regione di nascita non fa altro che produrre confusione e disorientamento. C’è la necessità di una armonizzazione a livello nazionale e di evitare protagonismi regionali. Inoltre con il frequente spostamento delle famiglie per ragioni lavorative rischiamo il paradosso che in una regione non abbiano l’obbligo vaccinale e nell’altra sì, oltre che si trovino di fronte a diverse offerte vaccinali sia per il numero sia per la copertura economica;
- 2) cattiva comunicazione fornita dai mass media, che spesso presentano il tema delle vaccinazioni ponendo sullo stesso piano le osservazioni scientifiche e le opinioni personali degli ospiti intervistati. In questa ottica, l’approccio di pancia, basato sulla percezione emotiva, prevale sempre su quello della ragione. Non è per converso pensabile che i sanitari possano usare la paura delle morti per affermare le proprie ragioni e proporre campagne vaccinali nelle zone colpite sull’onda dell’emotività del momento;
- 3) la FNOMCEO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri) si è pronunciata contro i medici che si dichiarano antivaccinatori. Tuttavia è sufficiente, per aggirare l’ostacolo, dichiarare di non essere un antivaccinatore ma semplicemente un medico scrupoloso che, prima di procedere, vuole verificare la effettiva capacità dell’organismo di “soportare” la immunizzazione per ritardare la vaccinazione senza motivo;
- 4) necessità di migliorare la comunicazione, la formazione del personale, l’adeguamento dei servizi di sorveglianza (delle malattie e degli effetti avversi), la valutazione puntuale dei



programmi vaccinali in atto e la garanzia di processi di introduzione trasparenti e univoci. Un cambiamento di rotta che consideri tutti questi aspetti è forse l'unico modo per recuperare la credibilità ridotta delle vaccinazioni. In particolare sottolineiamo l'importanza della comunicazione sia con la famiglia sia col bambino quando cresce (vaccinazione contro il papilloma virus) sia dal punto di vista della comunicazione istituzionale;

- 5) minacciare l'esclusione dalle comunità infantili dei bambini non vaccinati, oltre che essere ingiusto per i piccoli che possono trarre indubbi vantaggi dall'inserimento precoce in comunità ben attrezzate dal punto di vista educativo e organizzativo, rischia solo di esacerbare le contrapposizioni ideologiche senza risolvere nulla, dato che i problemi maggiori sono ipotizzabili per morbillo e pertosse, contro cui non esiste obbligo vaccinale;
- 6) va fatta chiarezza tra obbligatorietà e raccomandazione in quanto le vaccinazioni non obbligatorie possono sembrare al genitore meno importanti. Il termine "obbligatorio" dipende solo dalla data di inserimento nel calendario vaccinale di una determinata vaccinazione. Le vaccinazioni inserite più di recente non vengono rese obbligatorie da specifici provvedimenti di legge per un cambio di mentalità dal punto di vista della promozione alla salute. La cosiddetta "spinta gentile" ha sostituito l'obbligo, ma andrebbe fatta maggiore chiarezza per non permettere speculazioni e falsi cavilli.

Bibliografia

1. Focus Farmacovigilanza 2015;91(11):2-4.
2. Genitori più: materiale informativo per gli operatori. Verona, 2009.
3. Quaderni ACP 2014;21:229-236.
4. Quaderni ACP 2015; 22:88-89.
5. Quaderni ACP 2016;23:135-136.
6. Pediatrics 2016;137:1-9. **CDI** □□□
7. <http://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>

Paracetamolo in gravidanza: possibili conseguenze sul nascituro?

Il paracetamolo è considerato generalmente un farmaco sicuro in gravidanza. Tuttavia studi recenti sembrano suggerire che il suo impiego non sia del tutto privo di rischi per il nascituro. Il segnale è stato evidenziato da ricercatori delle Università di Bristol e di Cardiff che hanno analizzato gli esiti a lungo termine di una coorte arruolata alla nascita (7.796 gravidanze negli anni 1991-1992) e seguita oltre l'età scolare (anni 2015-2016) all'interno dell'Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Alle gestanti è stato somministrato un questionario per verificare l'esposizione a paracetamolo alla 18a settimana di gestazione (n=4.415, 53%), alla 32a settimana di gestazione (n=3.381, 42%) e, come controllo, al 61° mese di vita del bambino da parte della madre (n=6.916, 89%) o del padre (n=3.454, 84%). Sono state richieste anche informazioni sulla presenza di infezioni, dolori articolari e cefalea, ma non sul dosaggio e sulla durata della terapia. Quando i bambini hanno raggiunto l'età di 7 anni, alle madri è stato chiesto di riferire eventuali problemi comportamentali sulla base dello *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) composto di 5 sezioni (sintomi emotivi, problemi comportamentali, sintomi di deficit dell'attenzione/iperattività, problemi di relazione). L'esposizione prenatale nel 1° o nel 2° trimestre si associava a un aumento del rischio di disturbi comportamentali (rischio relativo 1,42, limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 1,62) e di deficit nell'attenzione/iperattività (RR 1,31, limiti di confidenza al 95% da 1,16 a 1,49). In caso di esposizione nel 2° trimestre è stato riscontrato anche un aumento del rischio di sintomi emotivi (RR 1,29, limiti di confidenza al 95% da 1,09 a 1,53) e di difficoltà generali (RR 1,46 limiti di confidenza al 95% da 1,21 a 1,77). L'assunzione di paracetamolo in fase post natale da parte di uno dei due genitori non ha evidenziato alcuna associazione rilevante.

Anche se il paracetamolo è annoverato tra i farmaci utilizzabili in gravidanza, questi risultati suggeriscono un minimo di cautela e senza dubbio ulteriori verifiche. I risultati dello studio consentono di ipotizzare un effetto specifico del farmaco in fase prenatale,¹ in linea con quanto già riscontrato in altri studi di coorte descritti di seguito.

In uno studio danese sono state arruolate due coorti (negli anni 1996-2002), una utilizzata per identificare la diagnosi di disturbi ipercinetici (HKD) e/o i farmaci utilizzati per il deficit nell'attenzione/iperattività (ADHD) e l'altra coorte, più piccola, utilizzata per identificare i comportamenti riconducibili a ADHD, nel quale le madri hanno risposto all'SDQ quando il bambino ha raggiunto l'età di 7 anni. I bambini le cui madri erano state esposte a paracetamolo (n=36.187 nella coorte 1 e n=22.687 nella coorte 2) presentavano un rischio aumentato di HKD (hazard ratio 1,37, limiti di confidenza al 95% da 1,19 a 1,59), di utilizzo di farmaci per ADHD (HR 1,29, limiti di confidenza al 95% da 1,15 a 1,44) e di comportamenti riconducibili a ADHD (RR 1,13, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,27). La durata (>1 trimestre) e la frequenza di utilizzo di paracetamolo sarebbero correlate a un aumento del rischio.²

Uno studio condotto in Nuova Zelanda ha valutato l'associazione tra farmaci comunemente utilizzati in gravidanza e diagnosi di ADHD. I dati di consumo sono stati ottenuti attraverso interviste alle madri subito dopo la nascita del bambino. I sintomi di ADHD sono stati valutati attraverso il questionario SDQ e il Conners' Behavioural Rating Scale (CRS), rispettivamente somministrati ai genitori quando il bambino aveva i 7 e gli 11 anni, e al bambino all'età di 11 anni. Il paracetamolo è stato utilizzato dal 49,8% delle madri (antinfiammatori 1,3%, acido acetilsalicilico 5,3%, antiacidi 17,4% e antibiotici 23,5%). Non sono state osservate differenze statisticamente significative del

punteggio SDQ associate a qualsiasi altro farmaco (antinfiammatori: -1,3, limiti di confidenza al 95% da -3,5 a 0,9; acido acetilsalicilico 0,5, limiti di confidenza al 95% da -1,5 a 2,4; antiacidi - 0,1, limiti di confidenza al 95% da -1,0 a 0,7; antibiotici 0,5, limiti di confidenza al 95% da -0,4 a 1,4) a 7 anni. I valori negativi vanno interpretati come un punteggio SDQ maggiore per i bambini non esposti ad antinfiammatori e antiacidi durante la vita fetale. I bambini di madri che avevano utilizzato il paracetamolo durante la gravidanza avevano un rischio maggiore di sintomi di ADHD, ma non statisticamente significativo a 7 anni (OR 2,1, limiti di confidenza al 95% da 0,0 a 5,0) e inferiore a 11 anni, sia quando il questionario è stato somministrato ai genitori (OR 1,2, limiti di confidenza al 95% da 0,6 a 2,5) sia quando a rispondere sono stati direttamente i bambini (OR 1,0, limiti di confidenza al 95% da 0,6 a 1,6).³

Sia nell'analisi univariata sia in quella multivariata delle differenze di punteggio SDQ tra i bambini esposti al paracetamolo durante la gravidanza rispetto ai non esposti non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per nessuna delle 5 sub scale né a 7 né a 11 anni. Nell'analisi multivariata, invece, le differenze di punteggio relativamente alle 3 sub scale del questionario CRS sono risultate maggiori e statisticamente significative a 7 anni negli esposti a paracetamolo per quanto riguarda la labilità emotiva 3,0 (limiti di confidenza al 95% da 1,3 a 4,7) e i problemi generali di comportamento 2,6 (limiti di confidenza al 95% da 1,0 a 4,2).

In un altro studio, subanalisi dello studio norvegese Norwegian Mother and Child Cohort study, sono stati valutati gli effetti a lungo termine dello sviluppo neurologico a seguito dell'esposizione in utero a paracetamolo. In particolare, gli autori hanno osservato in modo prospettico un'associazione potenziale tra l'esposizione prenatale a paracetamolo e sviluppo psicomotorio (problemi nella comunicazione, sviluppo motorio) e alterazioni comportamentali nei bambini a 3 anni. I bambini sono stati classificati in esposti a breve termine (da 1 a 27 giorni) ed esposti a lungo termine (≥ 28 giorni). L'ibuprofene è stato utilizzato come farmaco di confronto. Le indicazioni principali riportate nei casi di esposizione a lungo termine sono state: cefalea o emicrania (63,4%); mal di schiena e dolore pelvico (19,5%); febbre (19,5%); e influenza o raffreddore (12,2%). L'esposizione prenatale a lungo termine al paracetamolo è stata associata a un aumentato rischio nel ritardo a camminare (differenza di rischio 0,26, limiti di confidenza al 95% da 0,06 a 0,45), nel ritardo dello sviluppo motorio (0,24, 9 limiti di confidenza al 95% da 0,12 a 0,51), in alterazioni della comunicazione (0,20, limiti di confidenza al 95% da 0,01 a 0,39), in alterazioni del comportamento (0,24, limiti di confidenza al 95% da 0,12 a 0,37), in problemi di comportamento (0,14, limiti di confidenza al 95% da 0,01 a 0,28). L'esposizione a breve termine è stata associata a uno scarso sviluppo motorio e a ritardo nel camminare, ma gli effetti sono stati inferiori rispetto all'uso a lungo termine. I rischi relativi sono stati i seguenti: 1,69 per problemi comportamentali, 1,67 per problemi psicomotori e 1,51 per disturbi del linguaggio. I punti di forza di questo studio sono: il disegno, la numerosità del campione osservato, gli aggiustamenti per l'indicazione d'uso (febbre, infezioni, dolori muscolari, mal di testa) e per altri potenziali fattori confondenti (per esempio farmaci concomitanti, depressione materna, uso di alcol). È interessante notare che l'ibuprofene non è stato associato a deficit nello sviluppo psicomotorio, suggerendo uno specifico effetto del paracetamolo. Tuttavia, l'ibuprofene, di solito, non è raccomandato durante la gravidanza ed è controindicato nel terzo trimestre, quindi è possibile un'esposizione media più breve rispetto al paracetamolo.⁴

Sebbene le ricerche descritte abbiano i limiti relativi alla natura osservazionale e retrospettiva degli studi, nell'insieme sembrano suggerire che effettivamente il paracetamolo possa avere effetti sullo sviluppo del bambino. Va notato che l'aumento del rischio non è stato riscontrato per farmaci della stessa classe, aspetto che, oltre a supportare la buona qualità del metodo usato, sembra suggerire

un effetto farmaco-specifico. L'effetto sembra essere correlato alla durata dell'esposizione, pertanto se l'uso di paracetamolo non può essere evitato durante la gravidanza è opportuno limitare la terapia al minimo indispensabile. Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare le evidenze attualmente disponibili.

Irma Convertino e Marco Tuccori

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

Bibliografia

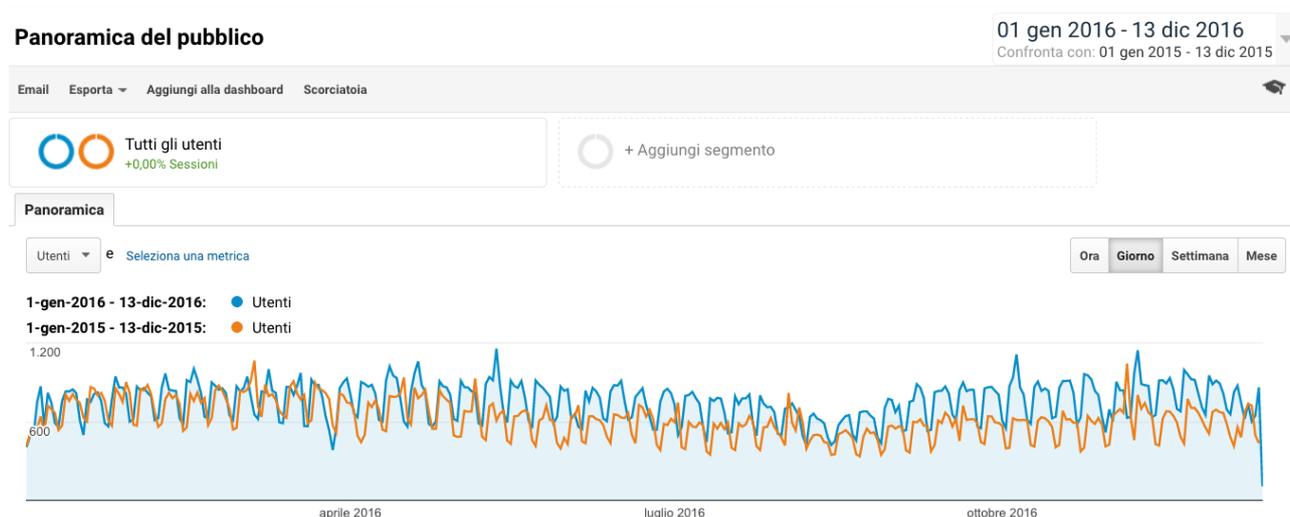
1. JAMA Pediatr 2016;170:964-970. CDI □□□
2. JAMA Pediatr 2014;168:313-20. CDI ■■■
3. PLoS One 2014;9:e108210. CDI □□□
4. Int J Epidemiol 2013;42:1702-13. CDI □□□

La continua ascesa del sito

Chiude l'anno ed è tempo di bilanci anche per il nostro sito Internet www.farmacovigilanza.eu. Che cosa è accaduto nel 2016? E' aumentato l'interesse dei naviganti?

Se si confronta il numero di utenti singoli dal primo gennaio di quest'anno a oggi (13 dicembre 2016) con lo stesso periodo dell'anno scorso si osserva un significativo incremento (vedi figura): si è passati da 191.931 a 236.360, con l'obiettivo di arrivare al 31 dicembre ai 250.000 utenti singoli giunti nel nostro sito. E' un incremento del 23,15% che è ancora più marcato se si confronta il secondo semestre dell'anno, con un +33,67% rispetto al secondo semestre dell'anno precedente. In altre parole negli ultimi mesi gli utenti unici sono stati oltre 23.000 al mese e per l'86% sono stati visitatori nuovi.

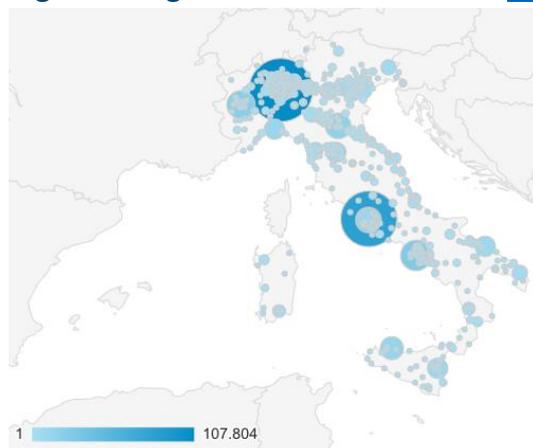
Figura 1. Utenti del sito www.farmacovigilanza.eu: confronto 2015-2016



Parallelamente è aumentato il numero di sessioni e il numero di pagine viste.

L'analisi di provenienza geografica dei visitatori mostra una buona distribuzione su tutto il territorio nazionale (vedi figura) con un parallelismo rispetto alla densità di popolazione.

Figura 2. Provenienza geografica degli utilizzatori nel 2016 di www.farmacovigilanza.eu



Per quanto riguarda la modalità di collegamento ormai il "mobile" ha superato il computer: il 52,18%

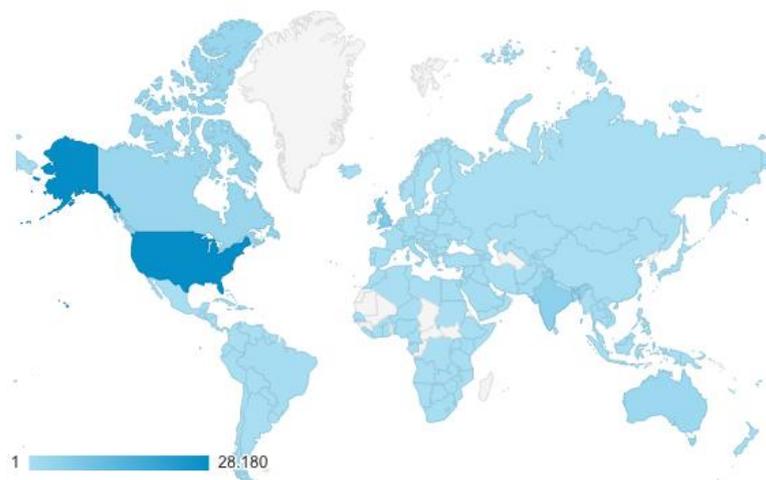
si è collegato da smartphone o tablet e il 47,82% da desktop.

Ma come si arriva nel nostro sito? Nell'80% dei casi si arriva dai motori di ricerca (Google o simili) e si digita più spesso il nome di un farmaco o di una reazione avversa. Poco meno dell'uno per cento arriva da social network, per il 98% dei casi Facebook.

Nel corso del 2016 la pagina più vista in assoluto (42.995 visualizzazioni) è stata quella sulla tossicità dei mezzi di contrasto, seguita dagli effetti avversi dei farmaci antiepilettici (16.401 visualizzazioni) e da sicurezza ed efficacia degli antidepressivi (14.646 visualizzazioni). Solo lo 0,60% dei visitatori ha effettuato una ricerca diretta nel sito (3.200 ricerche in totale nell'anno).

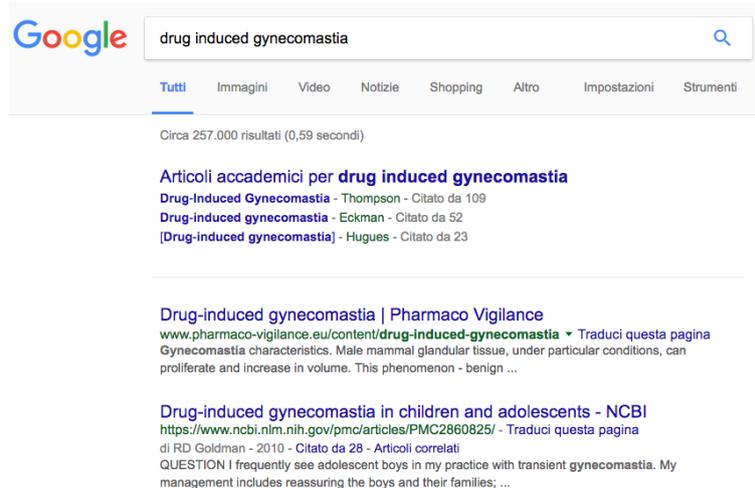
Ma farmacovigilanza.eu non si limita all'Italia, la versione in lingua inglese (www.pharmacovigilance.eu) ha pure ottenuto ottimi risultati. Rispetto all'anno precedente il numero di utenti è aumentato del 118%, superando i 39.000 utenti unici rispetto ai quasi 18.000 dell'anno precedente. La predominanza dei visitatori viene dal mondo anglosassone, ma la distribuzione degli utenti copre la maggior parte dei paesi (vedi figura). Al primo posto ci sono gli Stati Uniti con oltre 28.000 visitatori in un anno, seguiti dal Regno Unito, con poco più di 7.000, e da India (quasi 5.000) e Canada (poco più di 2.500).

Figura 3. Provenienza geografica degli utilizzatori nel 2016 di www.pharmacovigilance.eu



Per il sito in lingua inglese non c'è ancora stato il sorpasso tra "mobile" e fisso, perché il 53,13% degli utenti si è collegata dal proprio pc. La pagina più vista nel corso del 2016 è stata quella sulla ginecomastia indotta da farmaci (34.734 visualizzazioni), seguita da un articolo su tosse e statine (8.677 visualizzazioni) e da uno su studi osservazionali e randomizzati a confronto (3.340 visualizzazioni). D'altra parte se si digita in Google "drug induced gynecomastia", la prima occorrenza è proprio il nostro sito (vedi figura).

Figura 4. La pagina di ricerca in Google su “drug induced gynecomastia”



I dati in continuo aumento mostrano che l’attività di informazione sulla farmacovigilanza da noi svolta ottiene un’ampia disseminazione. L’obiettivo è di aumentare ulteriormente il numero dei visitatori e arrivare a fornire in futuro anche altri strumenti (“app”) di rapida fruibilità per i cittadini e gli operatori sanitari in questo campo.

Pietro Dri
Editore Zadig

Rubrica **Fitovigilanza & integratori**

a cura di **Anita Conforti**, Centro FV Veneto , e **Alfredo Vannacci**, Università degli Studi di Firenze

La sicurezza degli integratori a base di *Ganoderma lucidum*

Il ricorso a prodotti di origine naturale è un fenomeno sempre più frequente sia nel nostro Paese sia nel resto del mondo. Alcuni funghi vengono usati nella tradizione medica orientale da secoli per migliorare la salute, per aumentare le difese dell'organismo e come coadiuvanti nella cura di patologie croniche. Il *Ganoderma lucidum*, noto anche come reishi in Giappone o anche come *língzhī* in Cina, è appunto un fungo (vedi figura) che viene consumato sottoforma di tè, bevande di diversi tipi e in preparazioni nutraceutiche.

Approvato in Italia dal Ministero della Salute come integratore alimentare, il *G. lucidum* viene proposto sul mercato in diverse forme (polvere, estratto) unitamente a miscele di tè o caffè e cioccolato.



G. lucidum viene pubblicizzato oltre che per i suoi effetti benefici per la salute in generale, anche come agente anticancerogeno. Studi sperimentali in vitro hanno dimostrato che i polisaccaridi contenuti nel *G. lucidum* modulano il sistema immunitario. In particolare aumentano l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità in cellule di melanoma, migliorando



così la presentazione dell'antigene e promuovendo la risposta immunitaria virale e tumorale. Tuttavia sono tuttora in corso studi preclinici per valutarne la reale efficacia come antitumorale.¹ Sono state studiate anche le proprietà ipoglicemizzanti del fungo in modelli sperimentali e si è dimostrato che i triterpeni e i polisaccaridi isolati da *G. lucidum* inibiscono la differenziazione di adipociti e producono effetti benefici, ipoglicemizzanti, sul diabete mellito di tipo 2 in modelli murini.^{2,3} I risultati di un recente studio sui topi⁴ rivelano che *G. lucidum* abbassa la glicemia e che i suoi polisaccaridi a elevato peso molecolare possono essere utilizzati come agenti prebiotici per prevenire dismicrobismi intestinale e disturbi metabolici correlati all'obesità in topi obesi. Per conoscere e valutare i potenziali rischi associati all'uso dei prodotti naturali è stato predisposto in Italia dal 2002 un sistema di raccolta e sorveglianza delle reazioni avverse a questi prodotti coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.⁵ Il database contiene a oggi 1.284 segnalazioni spontanee di reazioni avverse a prodotti naturali. Interrogando il database sono risultati cinque casi di eventi avversi dopo utilizzo di prodotti contenenti *G. lucidum* insorti in 4 donne e un uomo. In due segnalazioni i pazienti hanno riportato un aumento degli enzimi epatici e in entrambi i casi la reazione si è risolta con la sospensione dell'assunzione. La correlazione tra l'utilizzo del prodotto e la conseguente reazione avversa è stata valutata come probabile. In letteratura sono anche descritti due casi di epatotossicità nell'uomo dopo aver assunto *G. lucidum*.⁶

Una segnalazione è riferita invece a un caso di ipoglicemia in seguito a utilizzo per una settimana di tè verde addizionato con *G. lucidum* da una donna a scopo depurativo e contro la cefalea. La correlazione è stata valutata come possibile sia per la temporalità sia tenendo conto della presenza in letteratura di studi in vivo che hanno evidenziato gli effetti ipoglicemizzanti di questo fungo.^{1,2}

Gli ultimi due casi segnalati riguardano un paziente che ha riportato l'insorgenza di una esofagite acuta dopo soli 4 giorni di assunzione di un prodotto a base di *G. lucidum* risoltasi dopo sospensione dell'assunzione dell'integratore e una paziente che ha assunto tè verde con *G. lucidum* e in seguito ha manifestato una insufficienza cardio-respiratoria e pancreatica, ma l'evento non è risultato correlato con l'assunzione del prodotto in quanto la donna presentava già un quadro clinico critico.

I prodotti contenenti *G. lucidum* sono, come altri prodotti a base di sostanze naturali, disponibili anche per l'acquisto online, un canale difficilmente controllabile. Il consumatore acquista senza una reale garanzia riguardo alla qualità del prodotto e senza avvalersi della consulenza di una figura professionale sanitaria. Questo comporta il rischio di utilizzo per periodi di tempo non conformi alle caratteristiche del prodotto o il rischio di interazioni con farmaci di sintesi assunti in concomitanza a essi. Inoltre Internet gioca un ruolo importante nella diffusione di informazioni pseudo-scientifiche da parte dei siti che ne propongono anche la vendita. Rimane quindi necessaria la corretta informazione verso i consumatori i quali, considerando i prodotti di origine "naturale" come sicuri, tendono ad assumerli con ingenuità e inconsapevolezza. Queste ultime considerazioni unitamente all'ampio utilizzo di *G. lucidum* potrebbero portare a un aumento dei casi già descritti.

Laura Gonella¹, Francesca Menniti Ippolito²

¹ Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona)

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



di Sanità, Roma

Bibliografia

1. JBUON 2016;21:792-8.
2. Phytochemistry 2015;114:109-13. CDI: □□□
3. Lipids Health Dis 2015;14:49. CDI: □□□
4. Nat Commun 2015;6:7489. CDI: □□□
5. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:626-35. CDI: □□□
6. J Med Ass Thailand 2007;90:179-81. CDI NS



Il neonato soffre i betabloccanti

Un ampio studio condotto su donne in attesa assistite da Medicaid e in trattamento per disturbi ipertensivi della gravidanza stabilisce che l'assunzione di betabloccanti nella fase finale della gestazione comporta il rischio di ipoglicemia e bradicardia neonatale.

Dal gruppo complessivo di 2.292.116 gravidanze a termine con neonato vivo registrate negli archivi dell'assicurazione statunitense nel periodo 2003-2007, sono state selezionate le 10.585 (0,5%) con storia di esposizione a un betabloccante.

Dopo il controllo dei fattori di confondimento è emerso un aumento significativo del rischio di ipoglicemia (odds ratio 1,68 limiti di confidenza al 95% da 1,5 a 1,89) e di bradicardia neonatale (odds ratio 1,29, limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 1,55).

I betabloccanti, ma soprattutto il labetalolo che è alfa e betabloccante, sono ampiamente utilizzati per il controllo dei disturbi ipertensivi in gravidanza. È noto che passano la placenta e sono stati descritti ritardi dell'accrescimento fetale con l'assunzione nel primo trimestre. Questo studio mette invece in evidenza i rischi associati all'impiego di questi farmaci nelle ultime fasi della gravidanza.

1. Bateman BT, Patorno E, et al. Late pregnancy β blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016; DOI:10.1542/peds.2016-0731. CDI □□□

Rischio di fratture con i bifosfonati a lungo termine

Una sottoanalisi del Women's Health Initiative Study stabilisce che l'impiego a lungo termine di bifosfonati aumenta il rischio di fratture scheletriche. I risultati si riferiscono a un campione di 887 donne in postmenopausa (età media 76 anni) con storia di cancro della mammella e successivo trattamento con bifosfonati per bocca per almeno 2 anni, stando alle informazioni raccolte tra il 2008 e il 2009 da un questionario sulle terapie farmacologiche in atto.

Con un follow up medio di 3,7 anni si sono verificati 142 casi di frattura. L'analisi multivariata ha indicato che, rispetto a una durata del trattamento con bifosfonati di 2-3 anni, il prolungamento della terapia oltre gli 8 anni comportava un aumento del rischio di fratture in tutti i distretti scheletrici (hazard ratio 1,67, limiti di confidenza al 95% da 1,06 a 2,62).

L'esperienza clinica su efficacia e sicurezza dei bifosfonati deriva da trattamenti che non hanno in genere superato i 5 anni. In questo arco temporale è già stato segnalato il rischio di fratture atipiche. L'estensione del periodo di osservazione fa emergere un rischio più generalizzato di fratture, meritevole di ulteriori indagini.

1. Drieling RL, LaCroix AZ, et al. Long-term oral bisphosphonate use in relation to fracture risk in postmenopausal women with breast cancer: findings from the Women's Health Initiative. CDI □□□

Calo ponderale con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi comportano un rischio significativo di calo ponderale. A questa conclusione è giunta una revisione sistematica coordinata dai geriatri dell'Università di Padova che hanno selezionato dagli archivi della letteratura scientifica i 25 studi (12 randomizzati in aperto, 9 randomizzati e controllati con placebo, 4 longitudinali) pubblicati fino a ottobre 2015 che avevano analizzato lo stato nutrizionale e il peso corporeo in pazienti con demenza (n=10.792) trattati con questa classe di farmaci.

Da 2 studi longitudinali (follow up mediano 6 mesi) è emerso un aumento dell'incidenza di calo



ponderale con l'impiego degli inibitori dell'acetilcolinesterasi (5%, limiti di confidenza al 95% da 1% a 34%, $p < 0,0001$), confermato dagli studi clinici in aperto (6%, limiti di confidenza al 95% da 4% a 7%, $p < 0,0001$).

Prendendo in esame 9 studi controllati e randomizzati (follow up mediano 5 mesi), il rischio di calo ponderale era maggiore nel braccio di trattamento che nel braccio con placebo (odds ratio 2,18 limiti di confidenza al 95% da 1,5 a 3,17, $p < 0,0001$).

Poiché i dati disponibili, ottenuti con approcci metodologici differenti, confermano la possibilità che il trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi si associ a una significativa riduzione del peso corporeo, i medici devono considerare attentamente il rapporto rischi/benefici nel prescrivere questi farmaci e, in ogni caso rivalutare nel tempo lo stato nutrizionale dei pazienti.

1. Soysal P, Isik AT, et al. **Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; DOI: 10.1136/jnnp-2016-313660. **CDI** □□□

Esplosive sigarette elettroniche

Dall'Università di Washington arriva la segnalazione di ustioni anche gravi tra gli utilizzatori di dispositivi elettronici a rilascio di nicotina (sigarette elettroniche e vaporizzatori).

Si tratta di una serie di 15 casi giunti all'osservazione in un unico centro da ottobre 2015 a giugno 2016. A questi si aggiungono almeno 25 casi in tutti gli Stati Uniti riferiti dai mezzi di comunicazione tra il 2009 e il 2014 e altri casi descritti più recentemente in letteratura scientifica. Una situazione destinata ad aumentare di frequenza data la diffusione crescente di sigarette elettroniche e vaporizzatori.

Le ustioni (da fiamma diretta nell'80% dei casi, chimiche nel 33% e da esplosione nel 27%) erano localizzate al volto (20%), alle mani (33%), ma più spesso alla coscia e all'inguine (53%) in quanto avvenivano mentre il dispositivo era riposto in tasca. Spesso erano complicate da avulsione traumatica di elementi dentari, tatuaggio traumatico, perdita estesa di tessuti molli e richiedevano interventi di ricostruzione e sutura.

Gli eventi sarebbero riconducibili al surriscaldamento delle batterie a litio dei dispositivi e richiamano la necessità di una normativa che ne disciplini le caratteristiche tecniche, al momento inadeguata un po' in tutto il mondo.

1. Brownson EG, Thompson CM, et al. **Explosion injuries from e-cigarettes.** *N Engl J Med* 2016; 375:1400-2. **CDI** □□□

Danni epatici da bevande energetiche

Un consumo sostenuto di bevande energetiche può avere effetti epatotossici acuti. Una segnalazione su questo rischio proviene dall'Università della Florida e si riferisce a un uomo di 50 anni giunto al pronto soccorso per una storia di malessere, anoressia, dolore addominale, nausea, vomito da un paio di settimane, cui si erano aggiunti, negli ultimi giorni, ittero e urine ipercromiche. All'esame obiettivo si apprezzava epatomegalia. Gli esami ematochimici evidenziavano un importante movimento delle transaminasi (ALT 1.802 U/l, AST 1.203 U/l) e della bilirubinemia totale (10,3 mg/dl) e diretta (7,7 mg/dl), oltre che elevati livelli sierici di folati (> 20 ng/ml con limite superiore di normalità di 19,9 ng/ml) e di vitamina B12 (> 2.000 pg/ml con limite superiore di normalità di 894 pg/ml). Tra le indagini volte a individuare un'eventuale infezione in atto, solo la PCR ha evidenziato una positività per l'RNA del virus dell'epatite C (59.592.238 IU/ml). Erano tutte



negative le indagini tossicologiche, di autoimmunità e di esclusione di epatopatie eredo-familiari da accumulo (per esempio la malattia di Wilson).

Il fegato aveva una struttura epatica ipercogena e un ispessimento della parete della colecisti. La biopsia deponeva per un quadro di epatite acuta con necrosi a ponte e marcata colestasi.

Dunque, dopo aver escluso con ragionevole sicurezza l'ipotesi che l'infezione da virus dell'epatite C fosse responsabile del quadro clinico descritto ed altre cause di epatopatia, si è stabilito un nesso con l'assunzione delle bevande energetiche (4-5 lattine al giorno per 3 settimane).

Il quadro clinico e di laboratorio si è normalizzato nell'arco di 2 settimane.

Gli autori hanno individuato nella letteratura scientifica solo un precedente di intossicazione da bevande energetiche. Ritengono verosimile che l'epatotossicità sia riconducibile alla niacina (presente in quantità del 200% rispetto al fabbisogno raccomandato) e ribadiscono il rischio potenziale, sottovalutato dai consumatori ma anche dagli operatori sanitari, di danno al fegato con parecchi supplementi e prodotti di erboristeria.

1. Harb JN, Taylor ZA, et al. Rare cause of acute hepatitis: a common energy drink. *BMJ Case Rep* 2016; DOI:10.1136/bcr-2016-216612. **CDI** □□□

Rischio di scompenso acuto con i FANS

Uno studio multicentrico internazionale con disegno caso-controllo coordinato dai ricercatori dell'Università Bicocca di Milano e condotto nell'ambito del progetto europeo Interest Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Project individua un'associazione tra l'impiego di 27 farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi 4 inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, e il ricovero per scompenso cardiaco.

L'analisi è stata condotta utilizzando 5 archivi di sistemi sanitari in 4 nazioni (Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito) che comprendevano complessivamente oltre 37 milioni di assistiti, e selezionando i pazienti sopra i 18 anni di età che avevano iniziato un FANS nel periodo 2000-2010.

Tra questi, i 92.163 casi di ricovero per scompenso cardiaco sono stati appaiati con 8.246.403 pazienti di controllo sulla base di età, genere e anno di ingresso nella coorte.

Rispetto a un'esposizione remota (6 mesi precedenti l'evento) a qualsiasi FANS, l'uso corrente (2 settimane precedenti) si associava a un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (odds ratio 1,19, limiti di confidenza al 95% da 1,17 a 1,22). Considerando i singoli farmaci, l'associazione con l'evento avverso era presente per 7 FANS tradizionali (diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketorolac, naprossene, nimesulide, piroxicam) e 2 inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (etoricoxib e rofecoxib) con un'odds ratio variabile da 1,16 (limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 1,27) per il naprossene a 1,83 (limiti di confidenza al 95% da 1,66 a 2,02) per il ketorolac.

Il rischio non risultava influenzato dalla storia personale di scompenso.

E' stata evidenziata anche una dose-dipendenza: con diclofenac, etoricoxib, indometacina, piroxicam e rofecoxib il rischio era almeno doppio per ≥ 2 DDD (dose definita giornaliera).

Il meccanismo ipotizzato per spiegare la compromissione emodinamica sarebbe l'aumento delle resistenze periferiche e la riduzione della perfusione renale e filtrazione glomerulare, mediato dall'inibizione della sintesi di prostaglandine.

1. Arfè A, Scotti L, et al, on behalf of the Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857. **CDI** □□□



Anziani: i vantaggi di STOPP e START

Si conferma la validità dei criteri STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) e START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) utilizzati in tutto il mondo per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano.

Uno studio controllato e randomizzato condotto in un ospedale irlandese ha reclutato 732 pazienti ultrasessantacinquenni ricoverati per una condizione acuta e li ha assegnati a un percorso assistenziale che prevedeva l'applicazione dei criteri STOPP o START allo schema terapeutico individuale entro 48 ore dal ricovero o una gestione standard.

L'esito primario, la quota di pazienti con occorrenza di almeno un evento avverso a causa dei trattamenti durante il ricovero è risultata significativamente minore con l'applicazione dei criteri STOPP o START (11,7% rispetto a 21%, riduzione del rischio assoluto -9,3%, numero di casi da trattare 11). La durata mediana del ricovero era simile nei 2 gruppi (8 giorni), mentre nel gruppo di intervento si è riscontrata una riduzione della spesa farmaceutica nei primi 28 giorni dal ricovero (73,16 rispetto a 90,62 euro, $p < 0,001$).

Le reazioni avverse ai farmaci sono un problema particolarmente rilevante nella popolazione anziana, anche in virtù dell'esposizione contemporanea a più farmaci, non sempre appropriata. Disporre di strumenti in grado di limitarne il rischio è di vantaggio per la salute individuale e per i costi sanitari. Per la prima volta una conferma a favore di STOPP e START proviene da uno studio controllato e randomizzato, per quanto condotto in un singolo centro.

1. O'Connor MN, O'ullivan D, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;DOI:10.1111/jgs.14312. CDI □□□

Reazioni al mezzo di contrasto: serve l'idratazione?

Uno studio prospettico controllato e randomizzato giapponese indica che la reidratazione non modifica il rischio di eventi avversi da mezzo di contrasto iodato in corso di TC addominale o pelvica. Un gruppo di pazienti candidato a questa indagine è stato assegnato al braccio con reidratazione ($n=2.244$, 1.379 uomini, età 18-90 anni, media 65,2 anni) o al braccio di controllo con preparazione standard ($n=3.715$, 2.112 uomini, età da 17 a 96 anni, media 65,8 anni); dal braccio di controllo è stato selezionato un sottogruppo ristretto, simile per età e genere al braccio di intervento e della stessa numerosità.

La reidratazione consisteva nella somministrazione per bocca di 500 ml di una soluzione disponibile sul mercato, con una composizione bilanciata di carboidrati ed elettroliti e una pressione osmotica ideale per favorirne l'assorbimento gastrointestinale,

In base a un questionario compilato prima dell'esame, 997 pazienti sono stati classificati come disidratati a livello subclinico e 4.962 come adeguatamente idratati.

L'insorgenza di reazioni avverse al mezzo di contrasto è stata indagata prima che i pazienti lasciassero la sala di radiologia al termine dell'esame. L'incidenza complessiva è stata del 4,3% (254 casi su 5.959 esposti); 136 eventi sono risultati di natura allergica (14 moderati, nessuno grave) e 118 sono stati classificati come fisiologici (reazione vasovagale, cefalea, vampate, brividi; 9 moderati, nessuno grave). Non si sono osservate differenze significative nella frequenza di eventi avversi tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo ristretto (4,4% rispetto a 4,5%, $p=0,9$),



neppure tenendo conto dello stato di idratazione in partenza (pazienti con disidratazione subclinica rispetto a pazienti con disidratazione: reazioni di natura allergica 2,5% rispetto a 2,2%, $p=0,6062$, reazioni fisiologiche 2,2% rispetto a 1,9%, $p=0,5793$).

L'idratazione prima di una TC con mezzo di contrasto resta una pratica indicata per ridurre il rischio di nefropatia ma non sembra avere alcun impatto sugli altri eventi avversi associati all'esame.

1. Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Onishi H. Acute adverse reactions to nonionic iodinated contrast media for CT: prospective randomized evaluation of the effects of dehydration, oral rehydration, and patient risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207:931-8. **CDI** □□□

In gravidanza risonanza sì, gadolinio no

Secondo uno studio canadese effettuare in gravidanza la risonanza magnetica con gadolinio comporta un aumento del rischio di morte fetale o neonatale.

I ricercatori del St. Michael's Hospital di Toronto hanno utilizzato gli archivi elettronici della medicina generale della provincia dell'Ontario (periodo 2003-2015, 1.424.105 parti oltre la 20a settimana di gestazione) per valutare i rischi associati all'indagine con o senza mezzo di contrasto. Si sono concentrati, in particolare, sul rischio di nascita di feto morto o di morte neonatale nei primi 28 giorni e sul rischio composito di anomalie congenite, neoplasie, compromissione della vista e dell'udito entro i primi 4 anni di vita. Per quanto riguarda l'esposizione al gadolinio hanno valutato il rischio di disturbi reumatologici, infiammatori e/o cutanei o di alterazioni del connettivo o della cute analoghe alla fibrosi sistemica nefrogenica, una condizione indicata anche come dermatopatia nefrogenica fibrosante di cui è descritta l'associazione con l'uso di mezzi di contrasto con gadolinio in pazienti adulti.

Considerando l'intero campione, il tasso di risonanze effettuate era di 3,97 ogni 1.000 gravidanze. Non è stato possibile stabilire in quanti casi fosse noto che la gestazione era in atto.

Le RM eseguite nel primo trimestre sono state 1.737. In questo sottogruppo si sono verificate 19 morti in utero o neonatali (rispetto a 9.844 decessi in 1.418.451 gravidanze non esposte, rischio relativo 1,68, limiti di confidenza al 95% da 0,97 a 2,9, quindi senza significatività statistica). Anche la frequenza di esiti negativi a lungo termine non era modificata dall'esposizione a una RM nel primo trimestre.

Il gadolinio è stato usato come mezzo di contrasto in 397 esami eseguiti in qualsiasi momento della gestazione. Rispetto alle gravidanze senza esposizione, si è osservata una maggiore frequenza di morte in utero o neonatale (rischio relativo 3,7, limiti di confidenza al 95% da 1,55 a 8,85; differenza assoluta del rischio 47,5 per 1.000 gravidanze, limiti di confidenza al 95% da 9,7 a 138,2) e di patologie reumatologiche, infiammatorie e cutanee infiltrative (hazard ratio 1,36, limiti di confidenza al 95% da 1,09 a 1,69; differenza assoluta del rischio 45,3 per 1.000 anni persona, limiti di confidenza al 95% da 11,3 a 86,8). Non era aumentato il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

Questo studio chiarisce per la prima volta che la risonanza magnetica nucleare non è un'indagine pericolosa in gravidanza, neppure nel primo trimestre, a patto che venga effettuata senza mezzo di contrasto. Non è possibile, dato il disegno dello studio, fare stime su eventi avversi rari.

1. Ray JG, Vermeulen MJ, et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;316:952-61. **CDI** □□□



Le ricadute degli SSRI si misurano a scuola

Uno studio prospettico di coorte condotto utilizzando il registro nazionale delle nascite della Finlandia (periodo 1996-2010, 845.345 gravidanze con feto singolo) individua una relazione tra esposizione agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) durante la gravidanza e disturbi della parola e del linguaggio a distanza di tempo nei nati.

L'analisi ha considerato 56.340 bambini (50,9% maschi, 86,6% sotto i 9 anni di età) per i quali era possibile ricostruire la storia di disturbi depressivi nella madre e l'esposizione agli antidepressivi durante la gestazione.

Il confronto è avvenuto fra 3 gruppi: 15.596 bambini esposti ai farmaci (storia di prescrizione durante la gestazione di fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, escitalopram) per il trattamento della depressione materna, 9.537 bambini non esposti (storia prescrittiva negativa durante la gestazione) ma con storia materna di disturbi depressivi e 31.207 bambini di controllo.

Gli esiti considerati dalla nascita al quattordicesimo anno di vita erano la presenza di disturbi evolutivi specifici dell'eloquio e del linguaggio, disturbi evolutivi specifici delle abilità scolastiche e disturbi evolutivi specifici delle abilità motorie.

Nei bambini esposti in utero ai farmaci SSRI (almeno due prescrizioni durante la gestazione) è emerso un rischio cumulativo di disturbi della parola e del linguaggio significativamente maggiore rispetto ai bambini di madri con depressione non trattata (hazard ratio 1,37, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 1,7, $p=0,004$) e rispetto ai bambini di controllo (hazard ratio 1,63, limiti di confidenza al 95% da 1,37 a 2,01, $p<0,001$).

Peraltro, rispetto ai bambini di controllo, il rischio di questo esito era più elevato in tutti i figli di donne con disturbi depressivi, esposti (hazard ratio 1,53, limiti di confidenza al 95% da 1,26 a 1,86, $p<0,001$) o non esposti (hazard ratio 1,28, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,58, $p<0,001$) agli SSRI.

Non si osservavano differenze significative per i disturbi dell'apprendimento e i disturbi motori.

I disturbi evolutivi sono frequenti nella popolazione pediatrica e questo ampio studio indaga per la prima volta la relazione con l'impiego di antidepressivi in gravidanza, lasciando tuttavia la questione ancora aperta.

1. Brown AS, Gyllenberg D, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in offspring. *JAMA Psychiatry* 2016; DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2594. CDI □□□

Surrene pigro con gli oppioidi

Secondo uno studio trasversale condotto dall'Università di Edimburgo, l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in corso di terapia cronica con oppioidi è una reazione avversa frequente. Sono stati presi in considerazione 48 pazienti (età media 53,5 anni) assistiti presso il centro specialistico di terapia del dolore del Western General Hospital, in trattamento analgesico con oppioidi da almeno 6 mesi (dose equivalente di morfina solfato da 40 a 153 mg, mediana 68 mg) e senza storia di esposizione a glicocorticoidi nei 3 mesi precedenti.

Il cortisolo basale mattutino è risultato inferiore al livello di riferimento (100 mmol/l) in 4 casi (8,3%) e in 3 non ha raggiunto una risposta adeguata dopo stimolazione con ACTH. Restringendo l'analisi ai 33 pazienti in terapia con oppioidi ad alte dosi, la prevalenza di insufficienza surrenalica raggiungeva il 10%.



La segnalazione che l'impiego prolungato di oppioidi possa determinare un iposurrenalismo secondario era già stata registrata, ma per la prima volta questo rischio viene quantificato.

1. Gibb FW, Stewart A, et al. Adrenal insufficiency in patients on long-term opioid analgesia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; DOI:10.1111/cen.13125. CDI □□□

Se anche il cuore fa da bersaglio

Un articolo di revisione pubblicato dal *New England Journal of Medicine* fa il punto sulla cardiotossicità dei nuovi farmaci *target* antitumorali. Analizza in particolare alcune classi e riporta interessanti esempi.

- **Inibitori di HER2.** Il farmaco più rappresentativo di questa classe, il trastuzumab, ha radicalmente modificato la prognosi delle pazienti con cancro della mammella HER2-positivo ma il suo impiego, spesso in associazione o in sequenza alle antracicline, comporta il rischio di scompenso e di altre alterazioni della funzione cardiaca. La stima della frequenza di questo evento, inizialmente riportata in un caso su tre, è stata successivamente ridimensionata correggendo per i fattori di confondimento ed è in parte controllabile con una migliore selezione delle pazienti candidate alla terapia, con valutazioni in grado di cogliere una compromissione precoce della funzione miocardica e di trattarla. Resta da definire il profilo di sicurezza di altri inibitori di HER2 di più recente introduzione e quello a lungo termine dell'intera classe.
- **Inibitori della via di trasduzione del segnale mediata da VEGF.** L'evento avverso cardiovascolare più comune con l'uso di questi farmaci, indicati in diverse forme tumorali, è l'incremento della pressione arteriosa. L'aumento dei valori sistolici e/o diastolici nella prima settimana di trattamento è praticamente costante, mentre la comparsa di una condizione ipertensiva stabile varia dal 20-25% con il bevacizumab e il sunitinib a oltre il 50% con i farmaci di nuova generazione. Sono descritti casi di ipertensione associata a proteinuria e a danno microangiopatico con fenomeni trombotici documentati dalla biopsia renale, assimilabili a quanto si osserva in caso di preeclampsia.
- **Inibitori *multitarget* della tirosininchinasi.** Gli eventi avversi cardiovascolari sono diversi da farmaco a farmaco. Dai dati disponibili emerge un profilo relativamente favorevole con imatinib, un rischio consistente di ipertensione polmonare con dasatinib e di eventi vascolari con nilotinib e ponatinib.

La cardioncologia si occupa da anni delle ricadute sul cuore delle malattie oncologiche e/o dei loro trattamenti. Con l'avvento delle terapie *target* si sta arricchendo di nuovi e interessanti capitoli. In particolare, a fronte di prospettive di trattamento in grado di modificare radicalmente il decorso della malattia oncologica ma associate a rischi non trascurabili di cardiotossicità, iniziano a venire individuate strategie per migliorare l'appropriatezza e prevenire gli eventi avversi dei farmaci usati. Secondo gli autori della revisione, nello stabilire l'indicazione all'impiego bisogna tenere conto di parecchi elementi:

- l'elevata frequenza nella popolazione generale di malattie cardiovascolari che vanno indagate con attenzione su base individuale prima di iniziare le terapie;
- la possibilità che la cardiotossicità si manifesti in tempi successivi rispetto alla sopravvivenza attesa e sia influenzata dalla successione delle linee chemioterapiche scelte;
- il fatto che gli studi clinici sottostimano il rischio reale di cardiotossicità, in virtù dei criteri di



inclusione che sono piuttosto selettivi, e della relativa breve osservazione.

1. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457-67. **CDI** □□□