

## Gli errori nell'uso dei farmaci

**Jeffrey K Aronson**

Department of Primary Health Care, Rosemary Rue Building,  
Old Road Campus, Headington, Oxford

Con *medication error* gli anglosassoni intendono “una mancanza, un difetto nelle varie fasi del processo terapeutico che provoca un danno, reale o anche solo potenziale, al paziente”.<sup>1</sup>

Il processo terapeutico inizia appena si è deciso di prescrivere un farmaco per curare una condizione patologica o semplicemente i suoi sintomi, o ancora per indagare o prevenire una malattia o dei cambiamenti fisiologici. Non si limita quindi all'uso dei farmaci a scopo curativo ma anche per esempio all'uso della pillola anticoncezionale o degli ormoni come terapia sostitutiva, o ancora all'impiego di un mezzo di contrasto per una radiografia.

Le fasi successive del processo terapeutico sono la prescrizione, la trascrizione, la preparazione, la dispensazione, la somministrazione del farmaco e il suo monitoraggio. Quest'ultimo è fondamentale, perché una carenza di controllo può portare a un insuccesso o a una mancata modifica della terapia quando richiesta.

Come si può notare, la definizione data non specifica chi fa l'errore (potrebbe essere un medico, un infermiere, un farmacista, chi assiste il paziente, il paziente stesso o un'altra persona ancora). Allo stesso modo non specifica chi ha la responsabilità di prevenire gli errori perché ogni soggetto coinvolto nelle varie fasi del processo è responsabile della propria attività.

Il termine “mancanza, difetto” nella definizione implica che dovrebbero essere stabiliti standard di riferimento da usare come parametro per valutare appunto l'errore. Tutti coloro che devono gestire una terapia con farmaci dovrebbero conoscere bene questi standard. In particolare bisogna sempre porre in atto misure per evitare o rendere improbabile l'evenienza di un errore.

>> segue a pagina 6

## Focus cambia dentro e fuori

Cari lettori,

lo avrete sicuramente notato, *Focus Farmacovigilanza* ha cambiato veste, ma non solo. Con questo nuovo stile il Comitato di redazione vuole dare un segno di rinnovamento nell'ambito dell'informazione scientifica sulla farmacovigilanza. Il cambiamento era necessario per venire sempre più incontro alle esigenze dei lettori e per far questo abbiamo avuto e avremo la collaborazione dell'editore scientifico Zadig.

Dal primo numero della rivista, pubblicato nel 1994 quando la farmacovigilanza in Italia era agli albori, la situazione si è notevolmente modificata. Altre regioni, oltre il Veneto, sono ora attive e le fonti sulla sicurezza dei farmaci si sono moltiplicate. *Focus* era nato come mezzo d'informazione e collegamento tra sanitari nel campo della sicurezza dei farmaci, con l'ambizione di rappresentare uno strumento utile alla pratica prescrittiva del medico. Il nostro obiettivo è rimasto lo stesso: fornire un approccio il più possibile pratico clinico sui temi attinenti la sicurezza dei farmaci. Il bollettino rispetto al passato sarà ancor più l'espressione del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto, costituitosi in questi anni, attraverso il coinvolgimento nella redazione di una più ampia e più equilibrata rappresentanza di operatori sanitari della regione. Ciò si tradurrà in una forte attenzione alle realtà locali.

*Focus Farmacovigilanza* manterrà uno stile leggero, con una riduzione delle lunghezze degli articoli rispetto al passato, per offrire più informazioni. Accanto agli articoli di prima pagina su temi di particolare respiro, ci saranno così articoli brevi. Si potranno inoltre trovare gli ultimi segnali su possibili associazioni tra farmaco ed evento avverso e ci sarà un appuntamento fisso con una rubrica che si concentrerà per il primo anno su farmaci e gravidanza e sulla fitovigilanza. Immancabile sarà la presenza dei casi clinici per rimanere ancorati alla pratica quotidiana.

Cari lettori, non mi resta che augurarvi una buona lettura dopo gli ozi estivi!

Giampaolo Velo

## Sommario

- 2 Confronto tra ACE inibitore e sartano nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare
- 3 *Ginkgo biloba* nella demenza: il rapporto beneficio/rischio
- 4 Le ultime segnalazioni dal Centro olandese
- 5 Il caso di Barbara invita a riflettere
- 6 Il cambio di guida all'AIFA

“E' da sottolineare la possibilità che uno stesso farmaco possa causare più di una reazione avversa, potenzialmente grave, in tempi successivi”

# ACE inibitori e sartani pari sono

Nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, non ipertesi e non scompensati, ACE inibitori e sartani si equivalgono e non vanno associati perché si riduce la pressione arteriosa ma non si migliora l'efficacia

**N**uova luce, ma anche qualche ombra, viene dalla conclusione dello studio multicentrico OnTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)<sup>1</sup> che è stato condotto in parte dagli stessi autori e guidato dalla stessa ipotesi che aveva ispirato lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation):<sup>2</sup> l'inibizione dell'attività biologica dell'angiotensina II è in grado di ridurre l'incidenza di eventi correlabili alla malattia aterotrombotica in soggetti che sono a rischio molto elevato per eventi cardiovascolari anche se non affetti da ipertensione arteriosa o scompenso cardiaco.

## L'analisi dei dati

L'analisi, che è stata condotta secondo il principio dell'intenzione al trattamento e per protocollo, ha mostrato esiti del tutto sovrapponibili per i tre trattamenti indagati rispetto agli obiettivi primari e secondari dello studio (vedi box), pur in presenza di una riduzione maggiore, anche se di poco, della pressione arteriosa con la combinazione telmisartan più ramipril.

L'assenza nel disegno dello studio di un gruppo placebo impedisce di definire l'entità del beneficio attribuibile ai farmaci studiati; il confronto con i risultati dello studio HOPE risente delle caratteristiche, in parte differenti, dei pazienti studiati (vedi box in alto a destra in questa pagina).

La tollerabilità del telmisartan è risultata superiore, essendo state riscontrate in minor misura tosse (1,1%) e angioedema (0,1%) rispetto a quanto osservato con ramipril da solo o in combinazione (tosse 4,2% e 4,0% rispettivamente; angioedema 0,3% e 0,2%). Nel gruppo

## LE CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Gli obiettivi primari del nuovo studio erano diversi: innanzitutto verificare l'efficacia di un sartano (telmisartan alla dose di 80 mg al giorno) nei confronti di un ACE inibitore (ramipril alla dose di 10 mg al giorno), quindi valutare il beneficio potenziale dell'associazione dei due farmaci, somministrati in combinazione alle stesse dosi, nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari, l'incidenza di infarto del miocardio, di ictus e di ricoveri per scompenso di cuore. Sono stati valutati come obiettivi secondari la nuova insorgenza di scompenso cardiaco, diabete mellito, fibrillazione atriale, decadimento cognitivo o nefropatia e la necessità di interventi di rivascolarizzazione coronarica. Nello studio non era previsto il confronto con un placebo, riservato ai soli pazienti trattati con telmisartan e non tolleranti gli ACE inibitori; questi ultimi pazienti sono stati inclusi in uno studio satellite (OnTARGET transcend).

Le caratteristiche dei soggetti erano in buona parte sovrapponibili a quelle dei soggetti arruolati nello studio HOPE, con alcune differenze: potevano essere inclusi pazienti con infarto del miocardio recente e non complicato ed erano presenti in maggior numero soggetti ipertesi.

Lo spettro dei farmaci impiegati dai pazienti dello studio HOPE rispetto a quelli oggetto dello studio era inoltre diverso: nello studio OnTARGET erano più usati soprattutto statine, antipertensivi e antitrombotici.<sup>3</sup>

Sono stati studiati complessivamente 25.620 soggetti per un follow up medio di 56 mesi. Lo studio prospettico e randomizzato aveva tre bracci di trattamento attivo (il primo telmisartan più placebo, il secondo ramipril più placebo, il terzo telmisartan più ramipril) e aveva dimensioni adeguate per poter dimostrare l'efficacia e la non inferiorità di telmisartan nei confronti di ramipril.

trattato con la combinazione dei due farmaci c'erano invece una maggior frequenza di alterazioni nella funzione renale (1,1%) con maggior ricorso al trattamento dialitico (0,8%) e soprattutto una maggior frequenza di sintomi dovuti all'ipotensione (4,8%) e di sincope vera e propria (0,3%).

## Come spiegare i risultati

Nello studio HOPE il migliore effetto protettivo dell'ACE inibitore nei confronti di eventi cardiovascolari era stato da alcuni attribuito alla maggiore riduzione della pressione arteriosa.

Non ci sono d'altra parte prove chiare che gli ACE inibitori abbiano un effetto protettivo ancillare, al di là della loro azione antipertensiva, né tanto meno esistono dati per i sartani.<sup>4</sup> Un risultato non facilmente spiegabile del nuovo studio è che il sartano da solo e soprattutto la combinazione di sartano più ACE inibitore siano non inferiori (ma non superiori) all'ACE inibitore somministrato da solo, a dispetto di una maggiore riduzione osservata dei valori pressori.

Il maggior numero di soggetti che hanno lamentato sintomi da ipotensione nel gruppo trattato con la terapia combinata può far ritenere che fosse stato raggiunto un adeguato livello pressorio e che quindi non potesse essere atteso alcun ulteriore beneficio dall'uso associato dei due farmaci. In alternativa si può pensare a un'eventuale minor protezione o a un eventuale pericolo associati al trattamento combinato. Giova ricordare che osservazioni simili provenivano anche dallo studio VALIANT, nel quale il valsartan era stato confrontato con il captopril.<sup>5</sup>

Informazioni sul beneficio del trattamento con telmisartan in soggetti ad alto rischio cardiovascolare potranno venire dallo studio OnTARGET transcend (vedi box), nell'attesa di conferme o smentite da altri studi.

## Bibliografia

1. N Engl J Med 2008;358:1547-59
2. N Engl J Med 2000;342:145-53
3. Am Heart J 2004;148:52-61
4. J Hyperten 2007;25:951-8
5. N Engl J Med 2003;349:1893-906



## Nefrite interstiziale da inibitori di pompa

**Confermata la relazione tra l'uso dei gastroprotettori e la possibile insorgenza di nefrite interstiziale acuta**

Aumentano in letteratura le segnalazioni della pur rara nefrite interstiziale acuta da inibitori della pompa protonica.<sup>1</sup> L'ultimo caso in corso di stampa riguarda una paziente di 84 anni trattata con rabeprazolo.<sup>2</sup> I sintomi di presentazione della reazione avversa non sono specifici e questo rende più difficile la diagnosi. Si possono avere oliguria, malessere, anoressia, nausea e vomito, febbre, artralgie, rash cutaneo. La diagnosi può essere ipotizzata dopo la conferma di un'alterazione della funzionalità renale e/o degli esami di laboratorio (proteinuria, ema-

turia e leucocituria, alterazioni della funzionalità tubulare, eosinofilia) e confermata solo da una biopsia renale.

La reazione è di tipo idiosincrasico al farmaco o ai suoi metaboliti e non ci sono fattori di rischio noti per la sua comparsa, tra l'altro legata anche ad altri farmaci come molti antibiotici, alcuni diuretici, alcuni anti-convulsivanti e i FANS.<sup>3</sup>

Nella maggior parte dei casi i sintomi si risolvono dopo la sospensione del farmaco, ma spesso è necessaria una terapia di supporto con corticosteroidi anche se in studi controllati non ne è stata dimostrata l'efficacia,<sup>4</sup> a meno che gli steroidi vengano somministrati prontamente, appena fatta la diagnosi.<sup>5,6</sup> Poiché la nefrite interstiziale acuta può portare a insufficienza renale acuta (si stima che ne sia alla base in oltre il 15% dei

pazienti ospedalizzati per tale motivo),<sup>7</sup> il medico deve sempre tener presente questa possibilità in un paziente in trattamento con inibitori della pompa protonica.

1. Br J Clin Pharmacol 2007;64:819-23
2. Rev Med Interne 2008; in stampa
3. Harrison, Principi di medicina interna, XV edizione
4. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2778-83
5. Kidney Int 2008;73:905-7
6. Kidney Int 2008;73:940-6
7. Am Fam Physician 2003;67:2527-34



## Anziani esposti agli effetti avversi

**Bisogna riconoscere i sintomi iatrogeni che sono molto frequenti nella terza età.**

"Ogni nuovo sintomo in un soggetto anziano dovrebbe essere considerato un possibile effetto

avverso da farmaci finché non viene dimostrato il contrario" è il messaggio che viene da *Making the difference*, la rubrica del *British Medical Journal*<sup>1</sup> per migliorare la pratica quotidiana. I pazienti sopra i 65 anni di età sono particolarmente esposti agli effetti avversi da farmaco o da prodotti di erboristeria. Ciò è dovuto a fattori di farmacocinetica e di farmacodinamica. Gli anziani, anche con buona funzione renale ed epatica, hanno infatti un metabolismo più lento e ciò può far aumentare le concentrazioni di farmaco nell'organismo; inoltre si ha l'aumento della sensibilità di alcuni recettori (come quelli per gli oppioidi e per le benzodiazepine) e la riduzione di altri (come quelli per l'insulina) con i rischi che si possono immaginare se non si corregge la terapia.

1. Br Med J 2008;336:956-7



## Rubrica Fitovigilanza

Questa rubrica vuole attirare l'attenzione sul fatto che non sempre naturale significa innocuo. I prodotti di erboristeria, in quanto dotati di attività farmacologica possono infatti essere responsabili di reazioni avverse.<sup>1</sup> Pur in assenza di una normativa al riguardo, che sarebbe più che auspicabile, in Italia da aprile 2002 a marzo 2007 si sono avute 233 segnalazioni di sospette reazioni avverse da prodotti naturali.<sup>2</sup> Nella gran parte sono reazioni avverse gravi che hanno portato nel 35% dei casi a ospedalizzazione, nel 6% hanno messo a rischio la vita del paziente e in due casi sono risultate fatali.

### Ginkgo biloba sotto esame

*Ginkgo biloba* è una pianta molto usata nella malattia di Alzheimer, nell'insufficienza cerebrovascolare e nella *claudicatio intermittens*.<sup>3</sup>

Deve far riflettere il fatto che la diffusione del suo uso nelle forme di demenza nasce dalla necessità di trovare farmaci in grado di ritardare o prevenire il declino cognitivo, visto l'aumento dell'età media della popolazione.<sup>4</sup>

A oggi, però, gli studi in pazienti con differenti tipi di demenza riportano risultati discordanti,<sup>5</sup> senza dimenticare che sono stati descritti diversi casi di emorragia derivante dall'interazione del ginkgolide B con i farmaci che inibiscono la coagulazione (vedi *Focus story*). Per questo motivo si invita alla prudenza soprattutto in presenza di fattori di rischio di emorragia (associazione a un trattamento anticoagulante o antiaggregante). Lo spunto per riparlare di *Ginkgo biloba* viene da un recente studio randomizzato in doppio cieco rispetto a placebo su 118 soggetti con età >85 anni e ad alto rischio di demenza.<sup>4</sup> All'analisi condotta secondo il principio dell'intenzione al trattamento l'uso di un estratto standardizzato della pianta non

modificava né il declino cognitivo né quello della memoria. Solo a un'analisi secondaria, in cui si facevano rientrare i soggetti che avevano avuto una buona *compliance*, emergeva un minimo effetto protettivo in tal senso ( $p=0,02$ ). Non c'erano comunque differenze tra i gruppi nel numero di eventi avversi (neppure di quelli emorragici), anche se nel gruppo trattato è stata registrata una maggiore incidenza di ictus ischemico non fatale (tranne un caso di ictus emorragico) e di attacchi ischemici transitori.

In pratica, alla luce del rapporto beneficio/rischio poco favorevole degli anticolinesterasici, un estratto standardizzato di *Ginkgo biloba*, tenendo presenti i rischi di emorragia, potrebbe essere un'alternativa per alcuni soggetti insieme a misure di sostegno sociali e psicologiche.<sup>5</sup>

I risultati di due grandi studi (*Ginkgo Evaluation of Memory Study* e *GuidAge*) in corso negli Stati Uniti potranno confermare o deludere queste aspettative.

#### Bibliografia

1. <http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp>
2. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:626-35
3. <http://www.farmacovigilanza.org>
4. Neurology 2008;70:1809-17
5. Rev Prescrire 2007;286:592-4

#### FOCUS STORY

CASE REPORT: Emorragia subaracnoidea da estratto di *Ginkgo biloba* (*Focus*, febbraio 2001)



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (case report, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

A luglio di quest'anno il Lareb, il Centro di farmacovigilanza olandese, ha reso disponibili sul sito <http://www.lareb.nl/kennis/signalen.asp> i segnali emersi dall'analisi del primo trimestre del 2008. Vengono riferiti e commentati i più interessanti.

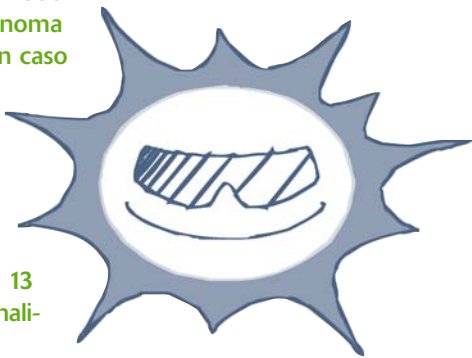
### Azatioprina e fotosensibilità

Il database olandese al 26 novembre 2007 conteneva dieci reazioni avverse di fotosensibilità da azatioprina, una delle quali di natura allergica. In alcune schede tecniche dell'azatioprina si riporta che è stato osservato nei pazienti sottoposti a trattamento con azatioprina un aumento dei tumori cutanei, soprattutto nelle zone cutanee esposte al sole e che i pazienti devono essere avvertiti degli effetti derivanti da un'inadeguata esposizione al sole o ai raggi ultravioletti, non si fa però parola della eventuale fotosensibilità.

A conferma dei dati del Lareb e del rischio aumentato di tumore cutaneo riportato nella scheda tecnica è stato recentemente pubblicato un articolo di ricerca secondo il quale l'azatioprina causa una fotosensibilizzazione della cute selettiva per i raggi UVA, con la conseguente formazione di derivati dell'ossigeno, potenzialmente reattivi e dannosi, e di fotoprodotto potenzialmente mutageni.<sup>1</sup> Il database della Rete nazionale di farmacovigilanza conteneva a luglio 2008

due casi di melanoma maligno ma nessun caso di fotosensibilità da azatioprina. Il database OMS di Uppsala riportava invece 44 casi di reazioni da fotosensibilità e 13 casi di melanoma maligno e altri tumori cutanei da azatioprina.

1. Br J Dermatol 2008;159:198-204



### Domperidone e convulsioni

Sono tre le segnalazioni di convulsioni associate a domperidone giunte al Lareb fino al 4 gennaio di quest'anno. Due riguardano bambini piccoli: un maschio di 13 mesi e una femmina di 21 mesi, ai quali è stato somministrato domperidone in forma di supposte (10 mg 3 volte al giorno nel primo caso e 30 mg 2 volte al giorno nel secondo). Il Centro olandese conclude che si tratta di due casi di sovradosaggio da domperidone. Questo uso inappropriato e sovradosato del farmaco è già stato commentato dall'AIFA in una Nota informativa importante del settembre 2007 (vedi *Focus story*). La nota AIFA riportava che nell'ambito dell'attività di monitoraggio delle sospette reazioni ai farmaci è emersa una maggiore frequenza di reazioni avverse a domperidone in età pediatrica relativamente alle supposte della specialità medicinale Peridon®. Tra queste anche un caso di convulsioni e un caso di convulsioni tonico-cloniche, entrambi gravi. Il primo si riferisce a una neonata di sei mesi a cui era stato somministrato domperidone supposte alla dose di 60 mg al giorno e il secondo a una bambina di due anni a cui era stata somministrata una dose di 120 mg al giorno. Fino a luglio di quest'anno il database della Rete nazionale di farmacovigilanza ha ricevuto un'altra segnalazione di convulsioni da Peridon® supposte per bambini. Si tratta di un maschio di quattro anni a cui era stata data una dose di 30 mg al giorno, per cui in questo caso non si può incolpare il sovradosaggio come evento scatenante delle convulsioni. I casi di convulsioni da domperidone supposte descritti nel *Bollettino d'informazione sui farmaci* (n. 5/2007),<sup>1</sup> che derivano dallo studio dell'Istituto superiore di sanità sulla sicurezza dei farmaci in pediatria, confermano questi dati. Le reazioni avverse di tipo neurologico nei piccoli pazienti pediatrici sono attese per le supposte di domperidone. Nella banca dati OMS di Uppsala erano presenti a luglio 2008 36 casi di convulsioni da domperidone, di cui 16 in bambini sotto i tre anni d'età.

1. BIF 2007;5:s1-s16

#### FOCUS STORY

Domperidone e metoclopramide: uso antiemetico inappropriato in età pediatrica? (*Focus*, novembre 2007)

### NIMESULIDE NELL'INTEGRATORE?

Nel mese di giugno su un quotidiano nazionale è stata pubblicata la notizia del riscontro della presenza di nimesulide in un integratore alimentare (P.C. 28 Plus®) che ha portato al ritiro del prodotto dal mercato. Le domande che sorgono al riguardo sono tante e sarebbe importante avere risposta almeno ad alcune: a che livello della produzione c'è stato l'errore? ma, soprattutto, è stata la contaminazione di un unico lotto o di molti? e quanta nimesulide è stata rinvenuta?

Senza entrare nel merito della vicenda, ora affidata agli organi di controllo, desideriamo fare alcune osservazioni.

L'integratore è un prodotto di solito venduto in erboristeria che non necessita di una prescrizione medica. Chi lo ha utilizzato ha forse assunto inconsapevolmente anche nimesulide, un principio farmacologicamente attivo con proprietà antinfiammatorie, che dall'anno scorso per i suoi effetti avversi a volte di rilievo può essere acquistato in farmacia solo con ricetta medica non ripetibile

(vedi *Focus story*). P.C. 28 Plus® contiene anche arpagofito, più noto come artiglio del diavolo, una pianta medicinale associata a una scarsa/dubbia efficacia clinica come antinfiammatorio, se non ad alti dosaggi.<sup>1</sup> Si tratta di una contaminazione accidentale con nimesulide? Vorremmo che le autorità regolatorie rispondessero alla domanda, augurandoci che episodi simili non accadano più. Ci sembra giusto invitare gli organi di controllo e il settore produttivo a una maggiore attenzione e responsabilità nel momento dell'immissione in commercio di tali prodotti, con l'obiettivo di una maggior salvaguardia dei consumatori.

#### Bibliografia

1. F. Firenzuoli. Fitoterapia. Guida all'uso clinico delle piante medicinali. Terza edizione, giugno 2004

#### FOCUS STORY

La nimesulide vince ai punti... e l'AIFA ne limita la dispensazione (*Focus*, novembre 2007)



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

# Barbara non desiste, nonostante le avversità

di Daniele Busetto<sup>1</sup> e Rocco De Vivo<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Medicina generale 1, <sup>2</sup>Oncologia medica Ospedale di Vicenza)

Barbara, 62 anni, una casalinga che per il resto ha sempre goduto di buona salute viene operata per un adenocarcinoma renale avanzato. La stadiazione preoperatoria alla TC ha rilevato metastasi multiple a polmoni e linfonodi mediastinici e addominali intra e retroperitoneali. La donna è sottoposta a una nefrectomia radicale destra accompagnata da una linfadenectomia addominale. Dopo la dimissione Barbara viene seguita nel reparto di Oncologia medica, dove si decide, in pieno accordo con la paziente, di iniziare una chemioterapia di prima linea con sunitinib per bocca alla dose di 50 mg, 1 capsula al giorno.

Ai controlli successivi emerge agli esami di laboratorio un quadro di ipotiroidismo (TSH 9,17 mUI/l, con valori normali tra 0,40 e 3,70 mUI/l e un valore di partenza del TSH, prima della terapia, di 3,17 mUI/l) e alla visita un'ipertensione arteriosa, entrambi assenti prima della terapia con sunitinib. L'oncologo inizia un trattamento sostitutivo con tiroxina (50 mcg al giorno) per l'ipotiroidismo e uno antipertensivo con un betabloccante (nebololo, 5 mg al giorno) per controllare la pressione. Decide quindi, di comune accordo con Barbara, di non interrompere la terapia con sunitinib. Intanto viene fatta la prima segnalazione di reazione avversa al Sistema di farmacovigilanza competente e successivamente l'iscrizione nel Registro AIFA dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio: "ipotiroidismo in paziente in trattamento con sunitinib per carcinoma renale".

Dopo due mesi, per un controllo oncologico nel quale la donna riferisce la comparsa di dispnea lieve anche a riposo e astenia, viene fatto un ecocardiogramma e una successiva TC che mostrano la presenza di un "versamento pericardico circonferenziale di cospicuo spessore", senza segni clinici di tamponamento cardiaco. Sulla base di questi esami Barbara viene nuovamente ricoverata e sottoposta a una minitoracotomia con una piccola finestra pleuro-pericardica onde effettuare un drenaggio ed eseguire una biopsia pericardica. Intanto viene sospesa la somministrazione del sunitinib. L'esame del liquido pericardico mostra un essudato, senza cellule neoplastiche e senza la presenza di agenti infettivi, mentre l'esame istologico della biopsia pericardica risulta negativo per adenocarcinoma e mostra invece la presenza di tessuto infiammatorio aspecifico. La paziente viene dimessa dopo una decina di giorni in buon compenso emodinamico, con un ritmo cardiaco regolare, con una terapia che comprende: tiroxina (aumentata a 100 mcg al giorno), nebololo (5 mg al giorno), furosemide (25 mg, 1 compressa al giorno) e prednisone (25 mg, 1 compressa al giorno).

Un ecocardiogramma di controllo eseguito un mese dopo la dimissione dimostra l'assenza di versamento pericardico, con una funzione sistolica globale conservata. La donna nel frattempo, su sua insistente richiesta, riprende il trattamento con sunitinib anche se a un dosaggio ridotto (37,5 mg al giorno). Il farmaco viene però definitivamente sospeso dopo poco tempo per la comparsa di metastasi cerebrali alla TC testa eseguita per controllo. La donna a tutt'oggi, a distanza di cinque mesi dall'intervento, è in discrete condizioni generali ed è in attesa di eseguire una radioterapia encefalica per le metastasi. Intanto è stata fatta una seconda segnalazione di possibile reazione avversa, questa volta di pericardite essudativa da sunitinib.

## Il commento

Il sunitinib, un inibitore per bocca dell'enzima tirosina chinasi, è autorizzato in Italia come prima e seconda linea di trattamento per il carcinoma renale avanzato e/o metastatico e come seconda linea di trattamento per il tumore stromale gastrointestinale.<sup>1-3</sup> Sono inoltre attualmente disponibili diversi trattamenti chemioterapici per via parenterale (interferone alfa, interleuchina 2, temsirolimus)<sup>4,5</sup> orale (sorafenib) o vaccini autologhi modificati<sup>6</sup> per il carcinoma renale avanzato o metastatico. Altri inibitori delle proteine chinasi usati in oncologia ed ematologia sono: dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, sorafenib e nilotinib. Gli inibitori della tirosina chinasi hanno numerose reazioni avverse, tra cui espressamente il versamento pleurico, peritoneale e pericardico per l'imatinib<sup>7,8</sup> e l'ipotiroidismo per il sunitinib.<sup>7</sup> Non sono invece descritte al momento, a nostra conoscenza, segnalazioni in letteratura di versamento pericardico o pericardite da sunitinib. Nel caso di Barbara è da sottolineare anzitutto la possibilità che uno stesso farmaco

possa causare più di una reazione avversa, potenzialmente grave, in tempi successivi. Inoltre, è chiara la necessità di eseguire scrupolosamente tutti gli accertamenti clinici e strumentali e mettere in atto le opzioni terapeutiche per migliorare la qualità di vita nei pazienti con neoplasia in fase avanzata. Infine va sottolineata l'importanza di una buona collaborazione tra medico di medicina generale e vari specialisti ospedalieri nel *counselling* dei pazienti oncologici, che può portare anche a individuare nuove reazioni avverse ai farmaci usati, specie se questi sono di recente introduzione.<sup>9</sup>

## Bibliografia

1. N Engl J Med 2007;356:115-24
2. Medical Letter edizione italiana 2007; 15 aprile
3. Dialogo sui farmaci 2007;4
4. Informazioni sui farmaci 2007;5
5. Medical Letter edizione italiana 2008; 15 febbraio
6. Lancet 2008;372:92-3
7. BNF 2008;55:468-9
8. Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2006
9. BIF 2008;1:26

&gt;&gt; segue da pagina 1

## Frequenza

I dati in letteratura sono molti, si riportano qui due esempi. In uno studio condotto in un ospedale britannico su 36.200 prescrizioni di farmaci è stato individuato un errore di prescrizione nell'1,5% dei casi, nella maggior parte dei quali riconducibile alla scelta della dose; tali errori erano potenzialmente gravi nello 0,4% dei casi.<sup>2</sup> In un altro studio statunitense, l'1,7% delle prescrizioni dispensate da farmacie sul territorio conteneva errori.<sup>3</sup> Poiché ogni anno negli Stati Uniti vengono dispensate circa tre miliardi di prescrizioni, si può estrapolare che circa 50 milioni di queste contengano errori, lo 0,1% circa dei quali clinicamente rilevanti, con un'incidenza degli errori gravi attorno a 50.000 all'anno. In questo studio gli errori più comuni erano legati alle informazioni e alle istruzioni fornite.

## Tipi di errore e prevenzione

Sono quattro i tipi principali di errore quando si fa uso di un farmaco:<sup>1</sup>

1. errori che si verificano per difetto di conoscenza, come accade per esempio qualora si somministri la penicillina senza sapere prima se il paziente è allergico. Questo tipo di errore potrebbe essere evitabile se si avessero informazioni adeguate sul farmaco che si vuole usare e sul paziente a cui somministrarlo. I sistemi computerizzati di prescrizione e il controllo incrociato tra operatori sanitari (per esempio tra farmacisti e infermieri) possono aiutare a evitare tali errori. Per questo è fondamentale l'educazione dei prescrittori;
2. errori che si verificano perché si ricorre a metodi sbagliati o si applicano scorrettamente metodi adeguati. E' quanto accade per esempio iniettando il diclofenac nella coscia invece che nel gluteo. La disponibilità di regole precise e la formazione dei prescrittori al loro utilizzo e rispetto può aiutare a ridurre gli errori di questo tipo, così come possono svolgere un ruolo importante i sistemi computerizzati di prescrizione;
3. errori che si verificano per azioni sbagliate (o semplici sviste), come accade per esempio quando si prende un con-

tenitore di clorpromazina dallo scaffale della farmacia mentre in realtà si vorrebbe prendere quello della clorpromamide. La frequenza di questi errori può essere ridotta creando le condizioni migliori perché diventino improbabili (per esempio evitando le distrazioni, etichettando chiaramente i contenitori dei farmaci, utilizzando identificatori come codici a barre) o, ancora una volta, ricorrendo al controllo incrociato. L'errore tecnico può essere considerato una sottocategoria di questo tipo di errore: per esempio, mettere la quantità sbagliata di cloruro di potassio in una fleboclisi. Tale errore può essere prevenuto usando delle *checklist*, dei sistemi a prova di errore o allerta computerizzati;

4. errori che si verificano per dimenticanza (per lapsus) per esempio somministrando una penicillina a un paziente allergico noto, senza ricordarsi di tale condizione. E' difficile evitare questi errori, anche se possono essere in qualche modo intercettati dai sistemi computerizzati di prescrizione e con il controllo incrociato.

In generale ci sono altri metodi per prevenire gli errori: creare un ambiente di lavoro che non miri al rimprovero in caso di errore o a forme punitive, ma incoraggi anzi la segnalazione degli errori, compresi quelli che non si sono verificati per poco, sfruttando le segnalazioni per identificare le aree più a rischio di errore, semplificando e standardizzando i gradini del processo terapeutico.

Tutti noi facciamo errori di quando in quando ma, come visto, pur essendoci molti possibili errori nell'uso dei farmaci ci sono anche diversi modi per cercare di evitarli. Bisogna anzitutto essere consapevoli che l'errore è possibile. Molti prescrittori pensano di non essere capaci di commettere errori, ma sbagliano. Dovrebbero invece avere ben presente questa possibilità e porre in atto quanto è necessario per ridurre i rischi.

### Bibliografia

1. Drug Saf 2006;29:1011-22
2. Qual Saf Health Care 2002;11:340-4
3. J Am Pharm Assoc 2003;43:191-200

## Il cambio di guida all'AIFA

**Nello Martini non è più il direttore generale dell'AIFA. La sua sostituzione deriva dall'indagine avviata dalla procura di Torino che per oltre due anni ha indagato sui dirigenti dell'AIFA: su oltre 200 funzionari a uno solo viene contestata una presunta corruzione. Martini è stato invece accusato di disastro colposo per il mancato o ritardato adempimento nella variazione delle schede tecniche di 22 specialità medicinali. La Commissione d'inchiesta ministeriale ha già smentito che tali ritardi possano aver arrecato danni alla salute pubblica. Non vogliamo entrare nel merito ed esprimere giudizi sull'operato del magistrato inquirente, non ci compete e nelle sedi opportune verranno accertate le responsabilità individuali. Tuttavia, come Redazione di Focus Farmacovigilanza ci sentiamo di esprimere la nostra solidarietà a Martini, di cui abbiamo sempre apprezzato l'onestà, le capacità scientifiche e l'impegno nel cercare di migliorare l'uso dei farmaci nel nostro paese. Sul numero di Nature del 7 agosto 2008 (volume 454) è stato pubblicato un editoriale molto critico sulla sostituzione di Nello Martini e sui suoi possibili riflessi negativi. Auguriamo comunque buon lavoro a Guido Rasi, nuovo direttore generale, con gli auspici che possa ben operare in particolare nella farmacovigilanza.**

### Focus Farmacovigilanza

Anno XIV - n. 53, settembre 2008

#### Direttore responsabile:

Giampaolo Velo

#### Redazione:

c/o Unità di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona  
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

#### Comitato di Redazione:

V. Albanese<sup>2</sup>, C. Barbui<sup>3</sup>, O. Basadonna<sup>5</sup>, S. Belli<sup>3</sup>, F. Binetti<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>3</sup>,

L. Carniel<sup>2</sup>, M. Celebrano<sup>4</sup>, A. Conforti<sup>1</sup>, O. Codella<sup>3</sup>, F. Del Zotti<sup>4</sup>, P. D'Incau<sup>1</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, P. Dri<sup>6</sup>, G. Dusi<sup>2</sup>, R. Frattori<sup>2</sup>, F. Guernini<sup>4</sup>, R. Leone<sup>1</sup>, L. Magro<sup>1</sup>, P. Minuz<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>3</sup>, F. Pinto<sup>3</sup>, M. Ragazzi<sup>2</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, F. Succuro<sup>1</sup>, M. Vezzani<sup>5</sup>, V. Visentin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; <sup>2</sup> Farmacisti ASL o ospedalieri; <sup>3</sup> Medici universitari/ospedalieri;

<sup>4</sup> Medici di medicina generale; <sup>5</sup> Assessorato alla Sanità, Regione Veneto;

<sup>6</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano; tel: 02 7526131;

fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

**Grafica:** Giovanna Smiraglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona