

FOCUS

farmacovigilanza

➤ M A R Z O 2 0 1 2 ◀



Il bilancio degli antiplastrinici

Pietro Minuz

Medicina Interna C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

E' percezione comune che il rischio associato all'uso di farmaci antiplastrinici sia inferiore a quello di eparine e anticoagulanti orali per i quali la necessità di seguirne nel tempo l'azione anticoagulante sarebbe di per sé indiretta dimostrazione di maggiore pericolosità. Il dosaggio fisso e la non raccomandazione di monitorarne l'azione confermerebbero la sicurezza dei farmaci antiplastrinici. Questo assunto è solo in parte vero.

Acido acetilsalicilico e tienopiridine sono farmaci largamente utilizzati nella pratica clinica per la loro documentata efficacia nella prevenzione degli eventi cardio e cerebrovascolari e sono accomunati dall'essere inibitori selettivi e irreversibili dell'attivazione piastrinica. L'acido acetilsalicilico inibisce la ciclossigenasi di tipo 1 presente nelle piastrine, responsabile della sintesi di trombossano.¹ La ticlopidina e il clopidogrel

legano, inibendolo, uno dei due recettori per l'ADP espressi sulla superficie delle piastrine, il P2Y₁₂. L'irreversibilità d'azione garantisce l'efficacia protratta di questi farmaci.² La selettività nell'inibire vie di segnale convergenti nel processo di amplificazione, una tappa intermedia nell'attivazione piastrinica, giustifica la cumulabilità dell'effetto inibitorio di acido acetilsalicilico e tienopiridine. Infine, la persistenza di vie di segnale alternative spiega la residua attivabilità piastrinica.

Quando sia necessario ottenere un elevato grado di inibizione piastrinica, come in soggetti candidati a essere sottoposti a un intervento di impianto di *stent* coronarico, l'associazione di due differenti farmaci antiplastrinici riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (circa il 30% in meno). Il risultato di studi clinici e di studi di coorte ha tuttavia confermato che tale associazione incrementa il rischio

emorragico rispetto a quello osservato con un singolo farmaco (50-100% di eventi in più).² Il rischio emorragico aumenta ulteriormente quando siano utilizzati farmaci inibitori del recettore del fibrinogeno, abciximab, eptifibatide, tirofiban, in grado di prevenire direttamente l'aggregazione piastrinica.

Emerge il concetto che un elevato grado di inibizione piastrinica sia necessario e clinicamente efficace in condizioni di rischio cardiovascolare elevatissimo e che ciò inevitabilmente comporti un alto rischio emorragico. L'apparente indissolubilità del legame tra efficacia d'azione e rischio emorragico rende difficile immaginare una completa sicurezza anche di nuovi composti ad attività antiplastrinica.

La ticlopidina, nell'ambito delle tienopiridine, è caratterizzata da un'alta tossicità comprendente l'induzione di granulocitopenia.^{1,2} A ciò si accompagna una minore prevedibilità della farmacocinetica e farmacodinamica trattandosi di

un profarmaco da cui derivano differenti metaboliti attivi con differente vita e attività biologica. Derivati tienopiridinici, come il prasugrel, dotati di minore tossicità e di maggiore efficacia nei test di laboratorio conferiscono un maggior rischio per eventi emorragici quando saggiati in studi clinici controllati.

Allo stesso modo nuovi farmaci inibitori non tienopiridinici del recettore per l'ADP, come il ticagrelor, a rapida azione, reversibili e con elevato effetto inibitorio di P2Y₁₂, assieme a una maggiore protezione cardiovascolare determinano anche un maggiore rischio di emorragia non collegata alla procedura quando sono stati saggiati in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica.²

E' tuttavia possibile ridurre il rischio di sanguinamento tenendo presente che esso dipende in larga misura non solo dall'efficacia dei farmaci ma anche dalla loro selettività d'azione, dalle caratteristiche del paziente e dal contesto clinico nel quale sono utilizzati.

Il sanguinamento, soprattutto gastroenterico, è l'evento avverso più comune osservato con farmaci antiplastrinici (0,4-2,7 per 100 soggetti trattati hanno un rischio di emorragia non fatale in 5 anni).^{1,3} Nel caso dell'acido acetilsalicilico è stata dimostrata una relazione lineare tra entità della dose ed effetti gastrointestinali avversi, che possono essere ridotti utilizzando dosi di 75-100 mg al giorno. A questi dosaggi non vi sono prove che il rischio di emorragia sia maggiore di quello attribuibile al clopidogrel, essendo limitati gli effetti sistemici. Per dosaggi maggiori di acido acetilsalicilico, soprattutto sopra i 500 mg al giorno, la progressiva inibizione della sintesi prostaglandinica a livello della mucosa gastrointestinale può spiegare il rischio di emorragia gastrointestinale.

“ E' possibile ridurre il rischio di sanguinamento ”

Sommario

- 2 **Tiotropio e rischio cardiovascolare**
- 4 **Il sito farmacovigilanza.eu per essere sempre aggiornati**
- 5 **Le ultime dalle Agenzie regolatorie**
- 6 **Reazioni avverse da farmaco nell'anziano**
- 7 **Aumentano pericolosamente le CPK di Teresa**

>> segue a pagina 8



Anticolinergici inalatori e rischio cardiovascolare

Il tiotropio non deve essere usato nei soggetti a elevato rischio cardiovascolare e non deve essere somministrato a dosaggi superiori a quelli raccomandati

Introduzione

Gli anticolinergici per via inalatoria sono indicati per il trattamento della BPCO sintomatica di grado da moderato a severo in alternativa ai beta2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA: formoterolo e salmeterolo). In Italia sono autorizzati l'ipratropio e l'oxitropio, anticolinergici di vecchia generazione, entrambi caratterizzati da una breve durata d'azione (2 somministrazioni/die), e il tiotropio, l'unico della classe a consentire una lunga durata d'azione (1 somministrazione/die). Il primo prodotto contenente tiotropio a entrare in commercio è stato lo Spiriva Handihaler® (2004), seguito nel 2011 da Respi-mat Soft Mist™ Inhaler (SMI)®.

Il dibattito in letteratura

Da diversi anni vi è un ampio dibattito sul profilo di sicurezza del tiotropio, soprattutto per quanto riguarda i rischi cardiovascolari. Nel 2008, la Boehringer Ingelheim, l'azienda produttrice del farmaco, ha presentato all'FDA i risultati di un'analisi condotta su 29 studi di confronto fra tiotropio e placebo, dalla quale emergeva un aumentato rischio di ictus nei soggetti trattati con l'anticolinergico.¹ A questa prima analisi hanno fatto seguito molti altri studi (vedi tabella), tra i quali la metanalisi di Singh del 2008.² I risultati di questa metanalisi hanno rilevato un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, inclusa morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus, soprattutto in seguito a un uso prolungato (oltre 30 giorni) del farmaco, mentre non hanno riportato alcuna differenza sulla mortalità. Tuttavia, questo aumentato rischio cardiovascolare non ha trovato conferma nello studio UPLIFT, un trial durato 4 anni nel quale il tiotropio Hand-Inhaler è stato confronta-

to rispetto a placebo.³ Per fare chiarezza sui risultati contrastanti di questi due grandi studi, l'FDA nel novembre 2009 ha convocato il Pulmonary-Allergy-Drugs Advisory Committee. Quasi all'unanimità, il Comitato ha votato a favore dei risultati dello studio UPLIFT, ritenendo che la metanalisi di Singh presentasse importanti limiti metodologici che ne inficiavano i risultati; tra questi, il *bias* di selezione (erano stati inclusi solo gli studi controllati e randomizzati che riportavano eventi cardiovascolari), la mancata valutazione del tasso di interruzioni (che era maggiore nel gruppo del placebo) e l'assenza di informazioni sul follow up.

Tuttavia, diversi studi osservazionali⁴⁻⁷ condotti successivamente alla metanalisi di Singh e allo studio UPLIFT, e in contrasto con la posizione assunta dall'FDA, hanno confermato l'aumentato rischio cardiovascolare da anticolinergici. Al contrario, secondo un'analisi aggregata⁸ condotta sui dati di 30 studi rispetto a placebo, il tiotropio ridurrebbe il rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità per cause cardiovascolari ed eventi cardiovascolari. Va rilevato, però, che gli autori di questa analisi sono gli stessi dello studio UPLIFT e che alcuni di essi hanno dichiarato di lavorare per la casa farmaceutica Boehringer.

Tra le ipotesi formulate circa il meccanismo biologico alla base dell'aumentato rischio di eventi cardiovascolari, vi sono la natura vagolitica degli anticolinergici, che potrebbe causare tachicardia sopraventricolare, e la presenza di citochine infiammatorie, che aumenterebbero il rischio di eventi cardiovascolari destabilizzando una placca aterosclerotica preesistente.² Nell'analisi condotta da Singh⁴ su 5 studi controllati e randomizzati di durata superiore ai 30 giorni di terapia, tra le possibili spiegazioni alla base dell'aumento di mortalità per tutte le cause emerso con la specialità SMI rispetto al placebo, gli autori hanno citato le concentrazioni plasmatiche di picco, più alte dopo somministrazione di tiotropio mediante SMI rispetto a quando il farmaco viene rilasciato dal sistema Handihaler. Inoltre nella specialità SMI vie-

ne impiegato il benzalconio cloruro, sostanza nota per poter determinare broncospasmo in pazienti con asma quando presente in soluzioni da nebulizzare.¹⁰

La pratica clinica

I dati a oggi disponibili non consentono di trarre conclusioni sul profilo di sicurezza cardiovascolare degli anticolinergici e ciò dovrebbe imporre un atteggiamento di cautela da parte del medico prescrittore, tenuto conto che i pazienti affetti da BPCO hanno un rischio basale di complicanze cardiovascolari maggiore rispetto alla popolazione generale. Pertanto, poiché le linee guida internazionali sono concordi nel porre sullo stesso piano gli anticolinergici inalatori e i LABA, sebbene negli ultimi tempi siano emersi dubbi di sicurezza sull'uso di questi ultimi nei pazienti asmatici,⁹ occorre tenere presente le seguenti raccomandazioni:

1. valutare attentamente il rischio cardiovascolare dei pazienti sia al momento della prima prescrizione di un trattamento per la BPCO sia successivamente con cadenza periodica;
2. preferire i LABA agli anticolinergici in presenza di un aumentato rischio cardiovascolare;
3. raccomandare ai pazienti di non eccedere nella dose giornaliera in quanto ciò li esporrebbe a un maggior rischio di eventi cardiovascolari.

Chiara Biagi, Giuseppe Roberto
CReVIF, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

Bibliografia

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070651.htm>
2. JAMA 2008;300:1439-50. **CDI** □□□
3. N Engl J Med 2008;359:1543-54. **CDI** □□□
4. Brit Med J 2011;342:d3215. **CDI** □□□
5. Ann Intern Med 2008;149:380-90. **CDI** □□□
6. Chest 2010;137:13-9. **CDI** □□□
7. Ann Intern Med 2011;154:583-92. **CDI** NS
8. Chest 2010;137:20-30. **CDI** □□□
9. N Engl J Med 2011;364:2473-5. **CDI** ■□□
10. Brit Med J 2011;343:d4483. **CDI** NS



Tabella dei principali studi su tiotropio e rischio cardiovascolare

Rivista/Autore	Studio	Farmaci	Limiti	Endpoint	Esito
JAMA 2008 Singh et al. ²	Revisione sistematica e metanalisi. Pazienti con BPCO in trattamento da 5 mesi - un anno	Anticolinergici inalatori vs controllo attivo (beta agonisti inalatori da soli o in associazione a corticosteroidi inalatori)	Studi a breve e lungo termine analizzati insieme. Presenza di <i>bias</i> di selezione. Mancanza di dati sulle reazioni avverse comparse nei soggetti ritirati	Endpoint primario composito di infarto miocardico non fatale più ictus non fatale più morte cardiovascolare. Endpoint secondario: mortalità per tutte le cause	Aumento dell'endpoint composito con gli anticolinergici (RR=1,58; IC 95%: 1,21-2,06). Nessuna differenza sulla mortalità (RR=1,26; IC 95%: 0,99-1,61)
N Engl J Med 2008 Tashkin et al. ³	Studio controllato e randomizzato durato 4 anni (studio UPLIFT); n=5993	Tiotropio Handihaler® vs placebo (qualsiasi farmaco per la BPCO eccetto anticolinergici)	La mortalità era un endpoint secondario. Lo studio non ha valutato il Respimat®	Declino del FEV ₁	Nessuna differenza nel FEV ₁ . Nessuna differenza sulla mortalità
Ann Intern Med 2008 Lee et al. ⁵	Studio caso-controllo nidificato. Pazienti con nuova diagnosi di BPCO appartenenti allo US Veterans Affairs Healthcare System	Farmaci per la BPCO (corticosteroidi inalatori, ipratropio, beta agonisti a lunga durata d'azione, teofillina)	Possibili <i>bias</i> dovuti alla mancata conoscenza dell'indicazione per cui il farmaco è stato prescritto, alla gravità della malattia, allo status di fumatore o meno dei pazienti e alla loro funzionalità polmonare	Rischio di morte	Aumento del rischio di morte dell'11% con ipratropio
Chest 2010 Sarika et al. ⁶	Studio di coorte. Pazienti (n=82.717) con nuova diagnosi di BPCO	Ipratropio bromuro	Mancata raccolta di eventi, quali ospedalizzazioni o decessi, verificatisi in ospedali non veterani. Assenza di dati su importanti fattori di rischio (per esempio fumo, gravità malattia, malattie concomitanti)	Rischio di eventi cardiovascolari (maggiore in coloro che hanno assunto il farmaco fino a meno di 6 mesi)	Aumentato rischio di reazioni avverse cardiovascolari con ipratropio
Chest 2010 Celli et al. ⁸	Analisi raggruppata sui dati di 30 studi clinici di durata >4 settimane	Tiotropio vs placebo (n=19.545)	Gli studi considerati avevano caratteristiche differenti o non note (abitudine al fumo dei soggetti inclusi, disegno dello studio, raccolta dei dati). Manca un'analisi separata sulle due differenti formulazioni di tiotropio	Mortalità da tutte le cause, eventi cardiovascolari	Il tiotropio riduce il rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità ed eventi cardiovascolari
Ann Intern Med 2011 Gershon et al. ⁷	Studio di coorte	Pazienti >65 anni	Anticolinergici vs beta agonisti, entrambi a lunga durata d'azione	Mancanza di informazioni sulla gravità della malattia. Possibile inclusione di pazienti affetti da asma (anziché BPCO)	I soggetti trattati con beta agonisti hanno un tasso di mortalità inferiore a quelli trattati con anticolinergici
Brit Med J 2011 Singh et al. ⁴	Metanalisi su 5 studi controllati e randomizzati di durata >30 giorni di terapia	Respimat® vs placebo	Possibili differenze nella popolazione di base, nella dose di tiotropio inalata e nella durata del follow up	Mortalità	Aumento del rischio di mortalità con Respimat® (RR 1,52; IC 95% 1,06-2,16; p=0,02)



Farmacovigilanza.eu: aggiornarsi online

Il sito di *Focus Farmacovigilanza* ha avuto l'onore di una recensione del *Corriere Salute* ed è sempre più visitato. Dal suo ingresso online, a metà del mese di luglio dell'anno scorso, il sito www.farmacovigilanza.eu ha avuto numerosi consensi.

Sono oltre 25.000 le visite registrate, con una tendenza all'incremento. Attualmente infatti ci sono in media quasi 3.500 visitatori al mese, con punte giornaliere superiori in alcuni casi ai 150 visitatori, per un totale medio mensile di oltre 6.000 pagine visitate. I visitatori sono distribuiti su tutto il territorio nazionale, confermando che *Focus Farmacovigilanza* è uscito dalla dimensione locale, grazie all'impegno dei vari centri regionali di farmacovigilanza coinvolti. Nell'87% dei casi gli utenti arrivano nel sito

partendo da motori di ricerca, soprattutto Google, utilizzando come parole chiave sia il nome del sito, sia il nome del Bollettino, sia nomi di farmaci o di reazioni avverse.

Quasi il 10% dei visitatori vede il sito da smartphone e da tablet, a dimostrare che è un sito di servizio per gli operatori sanitari. Le aree più visitate sono quelle della rivista, delle segnalazioni, e delle notizie di farmacovigilanza che vengono aggiornate di continuo in modo che si possa avere un canale informativo completo e tempestivo. Gli iscritti alla newsletter elettronica sono oltre centocinquanta: chiunque può chiedere di riceverla gratuitamente iscrivendosi nel sito.



DALLA LETTERATURA

Aliskiren e ipercaliemia

Data la crescente popolarità dell'aliskiren, in particolare in combinazione con altri antagonisti del sistema renina-angiotensina, è stata condotta una revisione sistematica con metanalisi sulla sicurezza dell'utilizzo di questo farmaco in combinazione con un ACE inibitore o con un sartano (bloccante del recettore dell'angiotensina).¹

Sono stati selezionati studi controllati e randomizzati pubblicati e non fino a maggio del 2011 che confrontavano il trattamento combinato con aliskiren e ACE inibitori o sartani rispetto alla monoterapia, assunti per almeno quattro settimane, e che riportavano dati numerici sugli esiti degli eventi avversi di ipercaliemia e danno renale acuto.

Dai 10 studi inclusi nell'analisi, relativi a 4.814 soggetti, è emerso che la terapia in combinazione aumentava significativamente il rischio di ipercaliemia rispetto alla monoterapia con ACE inibitori o sartani (rischio relativo 1,58, limiti di confidenza al 95% da 1,24 a 2,02) o con solo aliskiren (rischio relativo 1,67, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 2,79). Il rischio di danno renale acuto non differiva significativamente tra la terapia combinata e i gruppi in monoterapia (rischio relativo 1,14, limiti di confidenza al 95% da 0,68 a 1,89). Non è stata rilevata alcuna associazione della terapia con il rischio di danno renale acuto.

A tal proposito, in seguito alle azioni regolatorie implementate dall'EMA,² l'AIFA ha pubblicato a febbraio una Nota informativa importante (vedi pagina 5).

1. *Brit Med J* 2012;344:e42. CDI □□□
2. EMA, Press release, 17 February 2012.



Vitamina E e cancro della prostata

Sono stati pubblicati i risultati conclusivi dello studio SELECT¹ che ha coinvolto 34.887 soggetti sani con rischio medio di cancro della prostata (PSA pari o inferiore a 4,0 ng/ml, esplorazione rettale negativa) ed età ≥50 anni. Tra il 2001 e il 2004 sono stati randomizzati a uno dei quattro gruppi di trattamento per un anno: 8.752 soggetti con selenio orale (200 µg/die), 8.737 con vitamina E (400 UI/die); 8.702 con entrambi e 8.696 con placebo.

Dall'analisi dei dati al luglio 2011, in una certa misura anticipati nel follow up a 5,5 anni pubblicato nel 2009,² sono stati osservati 529 casi di cancro della prostata nel gruppo placebo (gruppo di riferimento), 620 casi nel gruppo con vitamina E (hazard ratio 1,17, limiti di confidenza al 99% da 1,004 a 1,36, p=0,008), 575 nel gruppo selenio (hazard ratio 1,09, limiti di confidenza al 99% da 0,93 a 1,27, p=0,18) e 555 nel gruppo con selenio e vitamina E (hazard ratio 1,05, limiti di confidenza al 99% da 0,89 a 1,22, p=0,46).

Rispetto al placebo, il rischio assoluto non aggiustato di cancro della prostata ogni mille uomini dopo un anno di trattamento era 1,6 per coloro che hanno assunto la vitamina E, 0,8 per il selenio e 0,4 per la combinazione. La supplementazione della dieta con vitamina E in uomini sani ha quindi aumentato significativamente il rischio di cancro della prostata.

A oggi, non c'è alcun beneficio scientificamente fondato della supplementazione di vitamina E per qualunque malattia e per il cancro, con l'unica eccezione del caso raro di una deficienza accertata di vitamina E non esclusivamente correlabile a una dieta inadeguata.² L'aumento osservato del 17% dell'incidenza di cancro della prostata mostra le potenzialità di sostanze biologicamente attive apparentemente innocue, come le vitamine, nel provocare un danno.^{1,2} Viene pertanto suggerito al consumatore di essere scettico rispetto ai benefici riportati nei prodotti da banco contenenti vitamina E.^{1,2}

1. *JAMA* 2011;14:1549-56. CDI □□□
2. *Worst pills, best pills News* 2012; 18: 2. CDI □□□



Saxagliptin: ipersensibilità e pancreatite

Che cosa succede

L'8 marzo scorso l'Agenzia Italiana del farmaco ha inviato una Nota informativa sull'uso del saxagliptin (Onglyza®) che segnala importanti informazioni di sicurezza relative al rischio di gravi reazioni di ipersensibilità e di pancreatite acuta associate all'uso di questo farmaco. Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato perciò aggiornato con informazioni sull'ipersensibilità e sulla pancreatite.

Qual è il problema

Saxagliptin è un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) indicato in soggetti adulti con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico come terapia di combinazione in aggiunta a metformina, a un agonista PPAR-γ, a una sulfanilurea e all'insulina.

A una revisione dei dati di farmacovigilanza sono emersi diversi casi gravi di angioedema e di reazioni anafilattiche con l'uso di saxagliptin che in alcuni casi sono ricomparsi dopo la somministrazione del farmaco. Inoltre, sulla base di segnalazioni post marketing, in alcuni pazienti trattati con il saxagliptin sono comparsi segni di pancreatite che si sono risolti dopo l'interruzione del farmaco. Ciò suggerisce una relazione causale tra saxagliptin e pancreatite. Tra l'altro la pancreatite è stata riconosciuta come un evento avverso per altri inibitori dell'enzima DPP-4.

Conclusioni

Sulla base di tutte le informazioni disponibili, è stato deciso di controindicare l'uso di saxagliptin nei pazienti con storia clinica di reazioni gravi di ipersensibilità, come anafilassi o angioedema, a qualunque inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4). Nel caso si sospetti una grave reazione di ipersensibilità a saxagliptin, il trattamento deve essere interrotto.

Per quanto concerne invece la pancreatite, i pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale persistente, grave. Se si sospetta una pancreatite, il farmaco deve essere interrotto.

Nota informativa importante AIFA, 8 marzo 2012 (www.agenziafarmaco.it)

Statine e inibitori della proteasi: rischio miopatia

Che cosa succede

La FDA in una Drug Safety Communication ha aggiornato le raccomandazioni per l'uso delle statine nei soggetti in terapia con inibitori delle proteasi (per l'HIV o l'HCV), indicando le interazioni tra i due farmaci.

Qual è il problema

Gli inibitori delle proteasi, grazie alla loro azione inibitoria sul citocromo P450, possono incrementare i livelli plasmatici delle statine aumentando in tal modo il ben noto rischio di miopatia, fino alla rhabdomiolisi che può anche essere fatale.

I foglietti illustrativi dei farmaci negli Stati Uniti sono stati aggiornati, indicando quali sono i dosaggi consigliati in caso di uso contemporaneo di queste due classi di farmaci.

Conclusioni

Gli inibitori della proteasi non devono essere prescritti ai pazienti in terapia con lovastatina e simvastatina. Meno chiari sono i dati per le altre statine.

Drug Safety Communication FDA, 1 marzo 2012



Aliskiren da non usare con ACE inibitori e sartani

Che cosa succede

Dopo la Nota informativa importante di gennaio 2012 da parte della Novartis relativa alle nuove informazioni di sicurezza di aliskiren (Rasilez®) a seguito dei risultati *ad interim* dello studio ALTITUDE condotto su pazienti con diabete di tipo 2, ora l'AIFA ha deciso di modificare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Qual è il problema

Lo studio ALTITUDE è stato condotto in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari e renali fatali e non fatali. La terapia standard comprendeva un ACE inibitore o un sartano, ai quali veniva prescritto in aggiunta aliskiren 300 mg al giorno. Lo studio multicentrico condotto in più paesi era randomizzato e controllato con placebo, in doppio cieco ed è durato 4 anni. L'obiettivo era valutare i potenziali benefici di aliskiren nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e re-

nali negli oltre 8.000 pazienti arruolati. Sulla base di analisi preliminari il monitoraggio dei dati ha concluso che era improbabile che i pazienti in studio avessero qualche beneficio dal trattamento con aliskiren. Inoltre in questa popolazione ad alto rischio è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi quali ictus non fatale, complicazioni renali, ipercaliemia e ipotensione. E' stata perciò presa la decisione di interrompere prematuramente lo studio.

Dall'interruzione dello studio si sono resi disponibili, e sono stati valutati dall'EMA, altri dati e analisi dello studio ALTITUDE, insieme a quelli di altri studi e delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse. Tali dati suggeriscono un rischio di eventi avversi (ipotensione, sincope, ictus, ipercaliemia e alterazioni della funzionalità renale) quando il farmaco è associato a un ACE inibitore o a un sartano, specie nei soggetti diabetici e in quelli con insufficienza renale.

Sebbene in altri gruppi di pazienti ci siano meno prove, l'insorgenza di eventi avversi non può essere esclusa e pertanto il CHMP dell'EMA raccomanda di non utilizzare ulteriormente questa associazione.

Conclusioni

I medicinali a base di aliskiren sono controindicati e non vanno prescritti in associazione con gli ACE inibitori e i sartani nei pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale (VFG <60 ml/min/1,73 m²). In tutti gli altri pazienti l'uso dei medicinali a base di aliskiren in associazione con gli ACE inibitori o i sartani non è raccomandato, per cui ogni medico deve rivalutare i propri pazienti che stanno assumendo medicinali a base di aliskiren. Il farmaco va interrotto in caso di diabete mellito o insufficienza renale e contemporanea terapia con ACE inibitori o sartani e deve essere preso in considerazione un trattamento antiipertensivo alternativo se necessario. Negli altri pazienti in trattamento con medicinali a base di aliskiren in associazione con un ACE inibitore o un sartano deve essere considerato attentamente il rapporto beneficio/rischio nella prosecuzione del trattamento.

Comunicazione AIFA, febbraio 2012 (www.agenziafarmaco.it)



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.

I danni all'osso della vitamina E

Non è detto che le vitamine facciano sempre bene e l'ulteriore conferma viene da uno studio condotto per ora nell'animale ma che pone in guardia dall'uso di supplementi contenenti vitamina E, perché questa avrebbe un'azione negativa sulle ossa.

L'omeostasi ossea è mantenuta dal bilancio tra l'attività degli osteoblasti, di deposizione dell'osso, e degli osteoclasti, di riassorbimento dell'osso. Su questo equilibrio agiscono diverse vitamine liposolubili: anzitutto, come noto, la vitamina D, ma anche la vitamina E secondo quanto scoperto da un gruppo di ricercatori dell'Università di Tokyo.¹

E' stato anzitutto costruito un modello animale (topo) con un difetto genetico tale da portare a una deficienza di vitamina E. Que-

sti topi sviluppavano un eccesso di massa ossea. Le ulteriori indagini hanno dimostrato che la vitamina E ha un'azione di stimolo sui precursori degli osteoclasti, facilita cioè la formazione delle cellule multinucleate che derivano dalla fusione di cellule mononucleate preosteoclastiche.

La controprova viene da un esperimento su topi normali trattati con dosi di vitamina E pari a quelle di solito presenti nei supplementi presenti in commercio: si osservava infatti una marcata perdita ossea. Secondo i ricercatori questi dati sono estrapolabili all'uomo e meritano attenzione in termini di salute pubblica, visto l'ampio uso che si fa dei supplementi e la falsa convinzione che, anche se inefficaci, siano comunque innocui.

Nature Medicine 2012;DOI:10.1038/nm.265 CDI □□□



Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Luca Pellizzari**,
III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Tanti ricoveri per pochi farmaci

Gli eventi avversi da farmaci sono una comune, costosa e spesso prevenibile complicanza della terapia medica. Negli ultimi anni l'incidenza di eventi avversi da farmaci è incrementata ed è stato dimostrato che l'età e la polifarmacoterapia sono i fattori di rischio più importanti.¹

Ancor più gravi sono l'incremento delle ospedalizzazioni da eventi avversi da farmaci² e l'incremento dei decessi e delle lesioni gravi dovute a farmaci.³

Gli eventi avversi da farmaci sono una causa di morbilità importante nei pazienti che giungono al Pronto soccorso, soprattutto tra gli anziani.⁴

Uno studio recente⁵ ha valutato la frequenza e i tassi di ospedalizzazione dopo visite di anziani al Pronto soccorso per eventi avversi da farmaci, verificatisi dal 2007 al 2009 in 58 ospedali degli Stati Uniti. Inoltre è stato valutato il contributo di farmaci specifici, compresi quelli ad alto rischio secondo gli indicatori HEDIS (Healthcare Effectiveness Data and Information Set) e quelli potenzialmente inappropriati secondo i criteri di Beers.⁶ Su un totale di 12.666 casi, sono stati stimati 265.802 accessi in Pronto soccorso per eventi avversi da farmaci verificatisi annualmente dal 2007 al 2009 in persone sopra i 65 anni di età. Il 37,5% di questi accessi (99.628) ha richiesto un'ospedalizzazione. Quasi la metà dei ricoveri riguardava anziani di ottant'anni o più e il tasso di ospedalizzazione era 3,5 volte più alto nei soggetti con 85 anni o più rispetto a quelli di età compresa tra i 65 e i 69 anni.

Quattro farmaci o classi di farmaci d'uso comune sono stati implicati nei due terzi delle ospedalizzazioni (67%): warfarin nel 33,3% dei casi, insulina nel 13,9%, farmaci antiaggreganti nel 13,3% e ipoglicemizzanti orali nel 10,7%.

La maggior parte dei ricoveri (66%) è stata causata da una overdose accidentale; solamente l'1,2% è stato attribuito a farmaci comunemente definiti ad alto rischio e il 6,6% a quelli potenzial-

mente inappropriati, con un coinvolgimento della digossina in circa la metà di questi ultimi.

Dei tanti medicinali che vengono assunti dagli anziani, solo quattro farmaci o classi di farmaci di uso comune sono responsabili dei due terzi dei ricoveri per eventi avversi che ogni anno avvengono negli Stati Uniti e la causa principale è un uso non corretto.

Se si vogliono ridurre i danni da farmaci e l'enorme costo derivante bisogna concentrare le proprie attenzioni innanzitutto su questi farmaci. Quando si inizia una terapia in un anziano si deve considerare lo stato funzionale, la speranza di vita e il supporto sociale, distinguendo tra un anziano sano e un anziano fragile.

Si potrebbe migliorare il monitoraggio della digossina, degli anticonvulsivanti e del tempo di protrombina nei pazienti in terapia con warfarin, soprattutto nei pazienti più anziani con iniziale deterioramento cognitivo.

Per quel che riguarda i medicinali per il diabete, negli anziani si devono evitare il più possibile le ipoglicemie, accontentandosi di un controllo glicemico meno rigido e limitando l'uso di insulina. Rimane indubbio che ogni scelta e prescrizione deve sempre essere preceduta da un colloquio, nel quale vengano spiegati i rischi e i benefici, istruendo il paziente, i familiari e i *caregiver* a riconoscere precocemente le reazioni avverse da farmaco e condividendo le decisioni.

Luca Pellizzari

Bibliografia

1. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:901-10. CDI NS
2. Plos One 2010;5;11:13977. CDI □□□
3. Arch Intern Med 2007;167;16:1752-9. CDI □□□
4. JAMA 2006;296;15:1858-66. CDI □□□
5. N Engl J Med 2011;365;21:2001-12. CDI □□□
6. Arch Intern Med 2003;164:298. CDI NS



La strana caduta a terra di Teresa

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

Teresa ha 69 anni, soffre di depressione e ha una schizofrenia residua da circa 13 anni, ben controllata però con l'uso di olanzapina. A causa di una cardiopatia ischemico-ipertensiva, con un infarto miocardico acuto avvenuto nel 2008, e di una dislipidemia è in cura con metoprololo, ramipril, acido acetilsalilico, nitroglicerina cerotto, rosuvastatina e lansoprazolo da molti anni.

Nel mese di dicembre la donna giunge al Pronto soccorso dopo una caduta a terra avvenuta a casa, associata a un'incontinenza sfinterica e a un episodio di vomito caffèano.

Teresa viene immediatamente trasferita all'Unità di terapia intensiva per una sospetta sindrome coronarica acuta, in considerazione anche del riscontro, agli esami ematochimici, di marcati incrementi di troponina T ultrasensibile (497,2 ng/l) e CK-MB (55,3 microg/l).

Il giorno successivo all'ingresso in ospedale i medici riscontrano un marcato incremento delle CPK totali (sino a 99.717 U/l) e di mioglobina (con un picco >30.000 µg/l) associato a un quadro di insufficienza renale acuta (creatinina sino a 8,29 mg/dl), per cui viene posta diagnosi di rhabdmiolisi con mioglobinuria massiva verosimilmente dovuta a reazione avversa da farmaci e correlata a trauma da caduta accidentale.

A un'anamnesi più accurata la donna riferisce di aver accusato nelle settimane precedenti alla caduta degli episodi recidivanti di dolore e debolezza muscolare. Nell'ipotesi, pertanto, di un quadro secondario a reazione avversa da farmaco vengono sospesi l'olanzapina e la rosuvastatina, poiché potenzialmente sospettati come responsabili, e la paziente viene sottoposta a due sedute emodialitiche. Inoltre, in seguito a una esofagogastroduodenoscopia viene riscontrata un'esofagite erosiva. Trasferita in un secondo tempo in un reparto di degenza internistica, viene impostata una terapia reidratante con soluzioni idro-elettrolitiche e si assiste al lento ma progressivo miglioramento del quadro clinico, con decremento di CPK, mioglobina e indici di funzionalità renale, sino al loro completo rientro nei limiti della norma (CPK 111 U/l, mioglobina 63,1 µg/l, azotemia 15,3 mg/dl, creatinina 0,99 mg/dl).

Rhabdmiolisi da farmaci

La rhabdmiolisi è una sindrome clinica e biochimica acuta, potenzialmente fatale, che deriva da un danno del muscolo scheletrico e conseguente rilascio in circolo di suoi composti. Uno dei principali componenti cellulari rilasciati è la mioglobina che, se immessa in quantità massiva, può causare insufficienza renale. I maggiori fattori di rischio includono l'assunzione di farmaci o l'abuso di sostanze voluttuarie (per esempio alcol), l'intensa attività fisica e i traumi muscolari.¹ La rhabdmiolisi come reazione avversa da farmaci ha una frequenza molto bassa e le statine sono i farmaci più spesso coinvolti (tasso d'incidenza: 0,01%).² Il meccanismo attraverso il quale le statine causano il danno muscolare non è chiaro; uno dei più accreditati coinvolge la deplezione del coenzima Q10, un cofattore indispensabile nel sistema di trasporto mitocondriale degli elettroni.^{3,4} Quale sia la statina maggiormente miotossica è ancora oggi argomento di discussione.

L'olanzapina è il secondo farmaco sospetto nel caso di Teresa e la rhabdmiolisi è una reazione attesa con una frequenza non nota. Non si conosce il meccanismo alla base di questa reazione avversa da farmaco, anche se alcuni autori ipotizzano che sia implicata una minore attività dei canali del potassio calcio dipendenti.⁵ L'olanzapina è uno degli antipsicotici più utilizzati nella pratica clinica, ma in molti casi il trattamento viene interrotto per inefficacia o per reazioni avverse, perché la risposta terapeutica a essa è influenzata da molti fattori, anche genetici.⁶ Uno studio recente⁶ ha rilevato che la clearance plasmatica del farmaco è minore negli anziani rispetto ai giovani, nelle femmine rispetto ai maschi, nei non fumatori rispetto ai fumatori e nei caucasici rispetto agli afro-americani a causa delle variazioni genetiche del citocromo CYP3A43 di queste popolazioni. In generale, una clearance bassa di un farmaco indica un'emivita maggiore in circolo che, se non controllata, può provocare un sovradosaggio e un rischio maggiore di reazioni

SOSTANZE CHE POSSONO INDURRE RABDOMIOLISI*

Paracetamolo	Caffeina	Liquirizia
Amfetamine	Clorpromazina	Litio
Amfotericina B	Cocaina	Marijuana
Anticolinergici	Cotrimoxazolo	Morfina
Antidepressivi	Diuretici	Fenitoina
Antistaminici	Etanolo	Salicilati
Antipsicotici	Idroxizina	Statine
Barbiturici	Anestetici	Steroidi
Benzodiazepine	Isoniazide	Teofillina

* modificato da Curr Opin Pediatr 2004;16:206-10.

avverse. Dato che Teresa rientra nelle categorie sopradescritte si può ipotizzare anche un coinvolgimento della variabilità genetica nell'insorgenza della rhabdmiolisi, per cui occorre procedere con accertamenti in merito.

L'eziologia della rhabdmiolisi descritta in questo caso clinico permane di incerta interpretazione; molto verosimilmente è di natura farmacologica, poiché la sospensione di rosuvastatina e olanzapina ha portato al miglioramento della sintomatologia.

Roberta Nuvolari, Gianni Turcato, Pietro Minuz

Medicina Interna C, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Sibilla Opri, Lara Magro

Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. Ann Intern Med 2009;150:858-68. **CDI** ■□□
2. Nefrologia 2012;32:127-8. **CDI** □□□
3. J Clin Pharmacol 1993;33:226-9. **CDI** NS
4. Mol Aspects Med 1997;18:S137-44. **CDI** NS
5. Ann Pharmacother 2001;35:1020-3. **CDI** NS
6. Mol Psychiatry 2011;16:620-5. **CDI** ■□□



>> segue da pagina 1

Per quanto riguarda le caratteristiche del paziente, vi sono prove che il rischio emorragico cresca parallelamente all'incremento del suo rischio cardiovascolare, determinando una complessiva condizione di fragilità.³ Alcuni semplici parametri, quali sesso femminile, età avanzata, elevati valori di creatinina e la presenza di anemia possono essere predittivi del rischio emorragico in soggetti con sindrome coronarica acuta.⁴ Una storia di ulcera o un'ulcera peptica attiva sono i principali fattori di rischio per il sanguinamento, indipendentemente dal farmaco antiplastrinico assunto. Recenti raccomandazioni indicano come appropriata in questi casi la somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica, graduando verso il basso la protezione gastrica nei soggetti a minore rischio emorragico.^{5,6}

Un alto rischio emorragico si associa infine agli interventi chirurgici e alle procedure endoscopiche. Quale sia la condotta preferibile in occasione di procedure che esponano chi assume farmaci antiplastrinici a un duplice rischio, trombotico ed emorragico, è argomento di intenso dibattito. In assenza di dati sperimentali che conferiscano un elevato livello di consenso alle raccomandazioni delle società scientifiche, si ritiene che la sospensione dei farmaci antiplastrinici sia giustificata solo quando essi siano stati prescritti in un programma di prevenzione primaria a soggetti cui è attribuibile un basso rischio cardiovascolare. Negli altri casi è raccomandato proseguire il trattamento antiplastrinico nel periodo periprocedurale o posticipare, quando possibile, la procedura nel caso di recente impianto di *stent* coronarici.⁷

Più in generale, quando i farmaci antiplastrinici sono somministrati per la prevenzione primaria del rischio cardiovascolare il rapporto tra beneficio e rischio è prevedibilmente

basso. Ciò ha posto il problema di identificare quali siano le condizioni cliniche che ne giustifichino la prescrizione.³ In soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato, come i pazienti cui è stato da poco impiantato uno *stent* coronarico, per quanto aumentato il rischio emorragico risulta accettabile in confronto al rischio trombotico derivante dal danno endoteliale. In condizioni di basso rischio cardiovascolare, nessun apprezzabile vantaggio aggiuntivo potrebbe derivare dall'uso di un antiplastrinico quando siano utilizzati altri farmaci, come le statine che, pur offrendo protezione cardiovascolare, non conferiscono alcun rischio emorragico aggiuntivo.⁴ Allo stato attuale l'indicazione accolta dalle società scientifiche è che solo un rischio cardiovascolare superiore al 10% in 10 anni, in pazienti che non presentino un elevato rischio di sanguinamento, giustifichi la prescrizione di un antiplastrinico in prevenzione primaria.⁸

I farmaci antiplastrinici conferiscono un rischio di incorrere in eventi emorragici che dipende dall'entità complessiva dell'effetto inibitorio sull'attivazione piastrinica e dalle caratteristiche dei soggetti trattati. La modalità di prevenzione degli eventi avversi deve comunque tenere conto della necessità di protezione cardiovascolare nei soggetti trattati.

“ Sono pochi i casi in cui questi farmaci vanno prescritti nella prevenzione primaria ”

Bibliografia

1. Nat Rev Cardiol 2011;8:592-600. CDI □□□
2. Thromb Haemost 2011;105:567-74. CDI ■□□
3. Lancet 2009;373:1849-60. CDI ■■■
4. J Am Coll Cardiol 2010;55:2556-66. CDI ■■■
5. Am J Gastroenterol 2009;104:728-38. CDI NS
6. Circulation 2010;122:2619-33. CDI ■□□
7. Chest 2012;141:e326S-50. CDI ■□□
8. Circulation 2010;121:2694-701. CDI □□□

FOCUS farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati

CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati

CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche

CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)

CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XVIII - n. 69, marzo 2012
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009
Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

Direttore responsabile: Giampaolo Velo
Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni

Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro⁴

A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni², U. Moretti⁴, AL. Rivolta², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto², L. Sportiello¹, M. Tuccori³, A. Vannacci³

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Toscana,

⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

C. Barbui², S. Belli², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴, M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari²

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti

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) e D. Costantini (Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona)

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

Redazione

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona

tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876

e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di **FOCUS farmacovigilanza** è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.