

FOCUS

farmacovigilanza



► L U G L I O 2 0 1 1 ◀

Nuvoloni sui centri regionali?

Mauro Venegoni

Centro di farmacovigilanza della Regione Lombardia

L'articolo sulla segnalazione spontanea del numero scorso (Focus, maggio 2011) sottolineava il miglioramento della farmacovigilanza italiana in questi anni. Miglioramento che non si misura solo nell'aumento del numero delle segnalazioni (dato comunque importante), ma anche nella valutazione del nesso di causalità, nell'analisi dei segnali e nei buoni risultati dei progetti di farmacovigilanza che sono stati realizzati negli ultimi anni. Molti fattori hanno contribuito a questo risultato positivo: la collaborazione di medici e farmacisti, il coinvolgimento dei responsabili locali della farmacovigilanza, ma è indubbio che la collaborazione tra l'ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA e i centri regionali sia stato un importante elemento di successo.

Nel corso di questi anni i centri regionali hanno assunto nuove responsabilità, hanno migliorato il rapporto con i responsabili locali di farmacovigilanza, hanno sviluppato un rapporto di collaborazione con l'AIFA senza interferire con l'attività regolatoria, che è compito esclusivo dell'Agenzia. A fronte di questa esperienza positiva, che ha molte somiglianze con le attività di nazioni che da più anni hanno strutturato i centri regionali di farmacovigilanza, come la Francia, è stato strano e anche un po' spiacevole vedere che nella nuova legislazione sulla farmacovigilanza europea (15 dicembre 2010) l'organizzazione dei centri regionali non veniva citata, neppure come facoltativa. In realtà come riferiscono gli addetti ai lavori, durante le riunioni del comitato tecnico si era molto parlato dei centri regionali e degli effetti positivi che avevano, soprattutto per i rapporti con i medici e i farmacisti, ma nulla di queste discussioni è entrato nella nuova legislazione, e quello che non c'è nelle leggi è come se non esistesse.

Si può dire che nella discussione che ha portato alla nuo-

va legislazione europea si siano confrontate due linee di pensiero: quella che vedeva l'attività di farmacovigilanza strettamente connessa con l'informazione indipendente, con un forte legame con i prescrittori e la promozione dell'appropriatezza d'uso dei farmaci, e l'altra che invece vedeva la segnalazione spontanea solo come una parte dell'attività regolatoria delle agenzie nazionali e di quella europea. La prima considera i centri regionali come una articolazione indispensabile della farmacovigilanza per un migliore rapporto con i medici e gli altri operatori sanitari; la seconda mira a concentrare le attività nelle agenzie nazionali (addirittura le segnalazioni arrivano solo a Eudragilance, la banca dati europea, per poi essere smistate ai vari stati membri), unici interlocutori delle aziende farmaceutiche.

Purtroppo l'assenza dei centri regionali nella nuova legislazione ha cominciato ad avere nefaste conseguenze. Un paese progredito e avanzato come la Svezia è intenzionato a chiudere i propri centri regionali, così come la Germania, che aveva cominciato a crearli nella parte orientale del paese. Non è chiaro se nella profonda ristrutturazione in corso dell'Agenzia francese (che cambierà nome, da Agenzia francese di sicurezza sanitaria dei prodotti di sanità ad Agenzia nazionale di sicurezza del farmaco) i 31 centri regionali sopravviveranno: secondo fonti bene informate, verranno quanto meno ridotti di numero.

Probabilmente i tagli ai sistemi sanitari in tempo di crisi economica, attuati in tutti i paesi europei, hanno avuto una responsabilità nella cancellazione o nel ridimensionamento dei centri regionali di farmacovigilanza: ma si tratta di una visione miope, la quale non tiene conto che un buon sistema di informazione indipendente e di orientamento all'appropriatezza d'uso dei farmaci può avere anche ricadute economiche, in termini di migliori cure, minori sprechi, minori reazioni avverse da farmaci. D'altra parte l'esempio dell'Italia è sotto gli occhi di tutti: a parità di spesa con gli anni precedenti, i centri regionali hanno dato un importante contributo al miglioramento della farmacovigilanza.

La farmacovigilanza ai tempi di Facebook

Olivia Leoni

Centro di farmacovigilanza della Regione Lombardia

social network hanno avuto uno sviluppo travolgente in questi anni: quasi 700 milioni di persone sono ormai collegate su Facebook e altre importanti reti stanno crescendo.

>> segue a pagina 8

Sommario

- 2 Istruttivo caso del buflomedil
- 3 Nuovi dati sulla sicurezza dei biologici
- 4 Ridurre gli errori nelle prescrizioni
- 5 Pioglitazone e nimesulide: notizie dall'EMA
- 6 Anziani: preoccupazioni per gli effetti avversi
- 7 L'antiepilettico nuoce a Marta

Buflomedil: cronaca di una morte annunciata

La storia della sospensione delle formulazioni orali di buflomedil da parte dell'EMA merita qualche riflessione.

L'EMA, il 19 maggio di quest'anno, ha pubblicato un comunicato in cui raccomanda la sospensione delle formulazioni orali dei medicinali contenenti buflomedil, in quanto i benefici del farmaco non superano i rischi. Si è ancora in attesa, nel momento in cui andiamo in stampa, di una decisione sulle formulazioni iniettabili.

Come mai l'EMA si è preoccupata di valutare un farmaco in commercio da circa trent'anni? Tutto nasce alla fine del 2006 quando l'Agenzia francese del farmaco decide di ritirare dal mercato la formulazione orale da 300 mg di buflomedil (vedi *Focus*, novembre 2006). La decisione francese viene presa soprattutto per alcuni casi di sovradosaggio, accidentali o volontari, con esito fatale. Il buflomedil, infatti, ha un ristretto margine terapeutico e alla dose tossica di 3 grammi compaiono gravi effetti neurologici e cardiovascolari. L'Agenzia francese lasciava comunque sul mercato le formulazioni da 150 mg, limitando tuttavia l'indicazione terapeutica soltanto al "miglioramento della arterite periferica occlusiva sintomatica".

In quegli anni in Italia vi sono diverse specialità medicinali a base di buflomedil, presenti sul mercato in diverse formulazioni (compresse da 300 mg, compresse a lento rilascio da 600 mg, gocce e soluzioni iniettabili). Il farmaco è autorizzato per svariate indicazioni: sintomatologia connessa a insufficienza cerebrovascolare cronica (deterioramento intellettuale, alterazioni della personalità, difetti di memoria e/o di attenzione, disorientamento spazio/temporale, vertigini, tinnito); sequele dell'apoplezia cerebrale e degli interventi di neurochirurgia; insufficienza circolatoria arteriosa periferica e manifestazioni a essa correlate; claudicatio intermittens; sindrome di

Raynaud; morbo di Buerger; eritrocianosi; crampi su base vascolare.

Anche l'Agenzia belga, nel maggio del 2007, assume le stesse decisioni della Francia e il buflomedil comincia a essere oggetto di attenzione da parte dell'AIFA. Vengono richiesti i dati di vendita e gli aggiornamenti dei dati di sicurezza alle aziende produttrici del farmaco e comincia un processo di revisione del profilo beneficio/rischio. Si accerta così che anche in Italia ci sono stati alcuni casi di suicidio (2) e di tentato suicidio (1) con il buflomedil e che il Centro antiveleni di Niguarda a Milano ha avuto, negli anni 2004-2006, 14 casi di intossicazione, di cui 9 volontari e 5 accidentali. La revisione si conclude a settembre 2008 rilevando come le prove a sostegno dell'efficacia del farmaco siano molto deboli.

“E' arrivato il tempo di rivalutare vecchi farmaci di dubbia utilità”

Ritirare il farmaco dal commercio non è purtroppo semplice, anche perché contestualmente alle conclusioni italiane viene aperta una procedura europea di rivalutazione del buflomedil. Si decide così di cercare di convincere le aziende alla revoca spontanea (strada percorsa con successo per la specialità Buflan®), e in ogni caso di applicare anche in Italia le stesse restrizioni d'uso, controindicazioni e raccomandazioni adottate dalla Francia, oltre all'eliminazione dal mercato delle confezioni con un contenuto totale di principio attivo superiore ai 3 grammi. L'avvio della procedura europea, tuttavia, rende tutto meno rapido e così solo a febbraio 2010 può essere inviata una lettera ai medici informandoli sulle decisioni assunte a livello europeo con la restrizione delle indicazioni al "trattamento sintomatico della malattia vascolare periferica cronica (stadio 2), claudicatio intermittens, in aggiunta ad altro trattamento medico adeguato, compresa la terapia antiag-

gregante piastrinica" e con l'inserimento in scheda tecnica di diverse raccomandazioni e controindicazioni. Nel frattempo si registra un ulteriore forte decremento nelle vendite italiane del buflomedil e non vengono segnalati nel nostro paese ulteriori casi di suicidio o di sovradosaggio accidentale.

Al contrario in Francia le misure attuate non sembrano essere efficaci e si continuano a verificare casi sia intenzionali sia accidentali di sovradosaggio con conseguenze gravi fino alla morte. Così nel febbraio del 2011 la Francia decide la sospensione del farmaco e viene riavviata la procedura europea di rivalutazione che porta al risultato riportato all'inizio dell'articolo.

Quali considerazioni generali si possono trarre dalla vicenda del buflomedil? In primo luogo è chiaro che nel mercato farmaceutico sono presenti farmaci commercializzati in anni in cui la *evidence based medicine* non si era ancora affermata e le autorizzazioni venivano concesse nonostante la mancanza di studi clinici controllati e randomizzati, accettando le più svariate indicazioni terapeutiche senza supporto scientifico. Forse è arrivato il tempo per le autorità regolatorie di procedere a una rivalutazione dei "vecchi" farmaci di dubbia utilità. E' proprio necessario aspettare l'insorgere di un problema di sicurezza per ritirare un farmaco dal mercato? Non è sufficiente la mancanza di prove sulla reale efficacia clinica?

Un'altra considerazione è relativa ai tempi decisamente lunghi dell'EMA per arrivare a una decisione. I primi provvedimenti della Francia sul buflomedil risalgono al novembre 2006, l'EMA impiega più di tre anni per arrivare a una decisione comune. L'Unione Europea è una risorsa fondamentale per tutti i Paesi aderenti e il settore farmaceutico è probabilmente uno di quelli in cui si registra una maggiore integrazione e regole comuni, questo è sicuramente positivo tuttavia è fondamentale rendere le procedure più snelle e veloci.

Roberto Leone

Servizio di Farmacologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata,
Verona

Farmaci biologici e loro sicurezza

Recenti dati sottolineano la necessità di utilizzare registri nazionali e internazionali o altri database di ampia portata per delineare la sicurezza a breve e a lungo termine dei farmaci biologici.

Ottenuti con tecniche di ingegneria genetica, i farmaci biologici agiscono mediante soppressione del sistema immunitario e riduzione del processo infiammatorio (vedi *Focus*, dicembre 2009). Negli ultimi due decenni sono stati introdotti in commercio molti farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre patologie.

Tenuto conto del differente meccanismo d'azione dei biologici (vedi box sopra), sono diversi gli eventi avversi farmaco-specifici (per esempio riattivazione della tubercolosi con gli anti-TNF o neutropenia e alterazioni lipidiche con il tocilizumab). Tuttavia, alcuni eventi avversi (per esempio l'aumento del rischio di infezioni o di neoplasie) sono associati all'effetto immunomodulatore e sono pertanto comuni a tutti i biologici. La valutazione della sicurezza dei farmaci biologici è diventata, visto il loro uso, una questione di massima importanza e, tenuto conto del limitato numero di prove scientifiche, è quanto mai utile raggruppare i dati di sicurezza disponibili per meglio comprenderne e confrontarne la tollerabilità.

Una overview della Cochrane per capire

Per confrontare gli eventi avversi dei nove biologici sopra menzionati, utilizzati nell'artrite reumatoide e non solo, è stata condotta una *overview* Cochrane, per un totale di 163 studi controllati e randomizzati (50.010 pazienti) e 46 studi in aperto (11.954 pazienti) della durata media rispettivamente di sei e tredici mesi.¹ Sono stati, quindi, inclusi pazienti affetti da qualsiasi patologia, fatta eccezione per l'HIV/AIDS, di almeno 16 anni di età in trattamento con un farmaco biolo-

I MECCANISMI D'AZIONE DEI BIOLOGICI

Il target dei farmaci biologici sono varie cellule immunitarie, citochine o interleuchine, che svolgono un ruolo cruciale nell'infiammazione locale e sistemica: diversi biologici agiscono sul tumor necrosis factor- α sia mediante inibizione competitiva del legame del TNF al suo recettore (**etanercept**) sia mediante anticorpi monoclonali diretti su tale recettore (**infliximab**, **adalimumab**, **golimumab** e **certolizumab**); **anakinra** è invece un antagonista dell'interleuchina-1, mentre **tocilizumab** è un antagonista dell'interleuchina-6; **rituximab** è un anticorpo monoclonale anti CD20, localizzato sulle cellule B e **abatacept** un anticorpo monoclonale contro CTLA-4, che inibisce la costimolazione delle cellule T.

gico, da solo o in associazione con altre terapie, confrontato con un'altra terapia biologica o placebo. Le principali misure di esito sono state:

- numero di eventi avversi gravi;
- numero di infezioni gravi (associate a morte, ospedalizzazione e uso di antibiotici per via endovenosa);
- diagnosi di tubercolosi (e riattivazione);
- diagnosi di leucemia o linfoma;
- diagnosi di scompenso cardiaco congestizio (o esacerbazione);
- sospensione per insorgenza di eventi avversi;
- numero totale di eventi avversi.

Dati complessivi di sicurezza

Dalla metanalisi è emerso che, in confronto al controllo, il gruppo dei farmaci biologici si associava a un più alto rischio di eventi avversi totali (odds ratio 1,19), di sospensione del trattamento per insorgenza di eventi avversi (odds ratio 1,32) e di riattivazione della tubercolosi (odds ratio 4,68). Il gruppo dei biologici non è risultato, invece, statisticamente differente al gruppo controllo in termini di rischio di eventi avversi gravi (odds ratio 1,11), infezioni gravi (odds ratio 1,19), linfoma (odds ratio 0,53) e scompenso cardiaco (odds ratio 0,69).

Dati di sicurezza per ciascun biologico

Confronto con il trattamento di controllo
Non è stato possibile arrivare a conclusioni per alcuni dei principali esiti (riattivazione della tubercolosi, scompenso cardiaco e linfoma) a causa del numero limitato di eventi. Per quanto riguarda gli altri esiti nessuno dei biologici differiva in maniera significativa

dal controllo in termini di eventi avversi gravi. Il certolizumab è risultato l'unico biologico in grado di determinare un aumento significativo di infezioni gravi (odds ratio 3,51), mentre l'infliximab si associava al maggior numero di sospensioni del trattamento per insorgenza di eventi avversi (odds ratio 2,04). L'infliximab (odds ratio 1,33) e l'adalimumab (odds ratio 1,22) si associavano a un più alto numero totale di eventi avversi che, invece, non differivano in maniera significativa per gli altri biologici.

Confronto indiretto tra i vari biologici

Nel confronto indiretto tra biologici è emerso che l'abatacept e l'anakinra si associavano a un minor numero di eventi avversi gravi. Sebbene il numero complessivo sia stato relativamente basso, il certolizumab si associava a un rischio significativamente maggiore di infezioni gravi rispetto all'etanercept (odds ratio 3,32), all'adalimumab (odds ratio 3,15), all'abatacept (odds ratio 6,21), all'anakinra (odds ratio 3,26), al golimumab (odds ratio 2,73), all'infliximab (odds ratio 2,42) e al rituximab (odds ratio 3,61), mentre l'abatacept si associava a un minor rischio rispetto all'infliximab (odds ratio 0,39) e al tocilizumab (odds ratio 0,36). L'abatacept, rispetto all'infliximab, è stato correlato significativamente al minor numero di sospensioni del trattamento per insorgenza di eventi avversi (odds ratio 0,53) così come per l'adalimumab (odds ratio 0,50), l'etanercept (odds ratio 0,63) e il golimumab (odds ratio 0,55). Nessuna differenza statisticamente significativa tra i vari biologici è stata, infine, osservata in termini di eventi avversi totali.



Implicazioni nella pratica clinica e nella ricerca

Dalla revisione è emerso che in generale negli studi controllati e randomizzati i rischi di eventi avversi totali, le riattivazioni della tubercolosi e le sospensioni al trattamento per insorgenza di eventi avversi associati all'uso dei nove farmaci biologici studiati sono significativamente più alti rispetto ai controlli. Gli inibitori del TNF (vedi tabella) sono associati significativamen-

te a un rischio maggiore di eventi avversi gravi rispetto ai controlli, rischio che non si osserva, invece, nel caso di biologici che non agiscono sul TNF. Nel confronto indiretto tra biologici l'abatacept e l'anakinra sono correlati a un minor numero di eventi avversi gravi. Alla luce di questi dati gli autori ritengono che ulteriori ricerche siano necessarie e urgenti per valutare, mediante registri nazionali e internazionali o altri database di ampia porta-

ta, non solo la sicurezza a lungo termine dei farmaci biologici, ma anche per confrontarne il profilo di tollerabilità.

Liberata Sportiello

Centro di farmacovigilanza
della Regione Campania

Bibliografia

1. Cochrane Database Syst Rev 2011; DOI:10.1002/14651858.CD007848.pub2. CDI ■□□

Meno errori con le prescrizioni al computer?

L'ausilio tecnologico evita sicuramente molti errori (specie nell'interpretazione delle ricette) ma non riduce il numero di errori che possono portare a eventi avversi da farmaco.

Non è sempre detto che la prescrizione computerizzata dei farmaci in ambulatorio¹ riduca il numero di errori ed eventi avversi. Negli ultimi tempi lo sviluppo tecnologico e le esigenze di gestione hanno portato sempre più spesso (e a volte obbligatoriamente, per esempio nella medicina di famiglia) alla compilazione delle ricette al computer, grazie a programmi costruiti ad hoc. In letteratura sono state pubblicate esperienze a sostegno di questa ipotesi,^{2,3} che viene da molti data per acquisita: l'uso del computer aiuta nel ridurre il rischio di commettere errori (basti pensare alla sbagliata interpretazione di una prescrizione a causa della pessima grafia del medico scrivente).

Un gruppo di clinici statunitensi ha pensato di sottoporre questa convinzione alla prova dei fatti e ha condotto uno studio retrospettivo di coorte che ha analizzato 3.850 prescrizioni fatte al computer in ambulatori di Massachusetts, Florida e Arizona e giunte nelle mani dei farmacisti territoriali.⁴ Questi ultimi erano stati istruiti, una volta ricevuta la ricetta, a farne una fotocopia e a inviarla via fax ai ricercatori che po-

tevano così valutare se la ricetta in questione conteneva o meno errori.

L'11,7% delle ricette in effetti aveva errori. Percentuale questa non molto distante da quella osservata con la prescrizione manuale. Nel 35% dei casi questi errori avrebbero potuto portare a un evento avverso. Dei potenziali eventi avversi il 58,3% sarebbe stato significativo e il 41,7% serio, nessuno invece sarebbe stato tale da mettere a rischio la vita del paziente.

Gli errori sono stati poi suddivisi in due grandi categorie: errori dovuti alla mancanza di informazione (60,7% dei casi) o errori commessi in prescrizioni che erano complete dal punto di vista delle informazioni (39,3% dei casi). Tra i primi i più frequenti erano la mancanza della durata della terapia, il dosaggio o la frequenza di somministrazione; tra i secondi il fatto che l'informazione non era chiara, era contraddittoria o clinicamente scorretta.

Ma il dato più interessante dello studio è che a seconda del software usato per compilare la prescrizione (in totale 12 software diversi) variava la probabilità di commettere un errore, andando dal 5,1% del software meno esposto agli errori al 37,5% di quello più esposto ($p < 0,001$). Ciò significa che non basta avere un programma per compilare le prescrizioni ma occorre che il programma scelto sia adeguato e aiuti nel ridurre gli errori. A conferma c'è anche l'osservazione che la tipologia di errore variava da programma a programma, in uno per esempio era più fre-

quente l'omissione di durata della terapia, in un altro l'uso di abbreviazioni inappropriate o confondenti.

Gli autori al termine della loro analisi suggeriscono quali potrebbero essere i margini di miglioramento qualora si decida di usare un software per la prescrizione: far sì che il programma prevenga la mancanza di informazioni, non consentendo di chiudere la prescrizione se mancano dei dati essenziali (e questo avrebbe eliminato il 71,7% degli errori trovati), usare programmi specifici di supporto alla decisione terapeutica, con *warning* adeguati (e questo avrebbe eliminato il 7,5% degli errori esaminati) e usare calcolatori e convertitori che consentano di evitare gli errori di calcolo (e questo avrebbe eliminato il 5,6% degli errori trovati). In più occorre un'adeguata formazione dei medici all'uso di questi software e le aziende produttrici dovrebbero tenere conto di questi dati e discutere sempre con i clinici le funzioni e gli aggiornamenti indispensabili per ridurre i rischi. Infine, spesso il medico "soffre" l'uso di questi sistemi, specie se troppo rigidi, è quindi indispensabile il suo coinvolgimento e la sua motivazione.

Bibliografia

1. N Engl J Med 2003;348:1556-64. CDI NS
2. J Gen Intern Med 2005;20:837-41. CDI NS
3. J Gen Intern Med 2010;25:530-6. CDI □□□
4. J Am Med Inform Assoc 2011;DOI:10.1136/amiajnl-2011-000205. CDI □□□



Dati persi per sempre

Grida allo scandalo una lettera inviata da due ricercatori del Centro Cochrane di Copenaghen e pubblicata dal *British Medical Journal*.¹ I due hanno chiesto all'EMA di avere gli studi clinici e i protocolli degli studi controllati e randomizzati condotti sulla fluoxetina e utilizzati per l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'EMA ha risposto che trattandosi di un farmaco vecchio i dati erano detenuti dall'Agenzia regolatoria britannica, in quanto membro di riferimento per questa molecola.

La risposta data dall'Agenzia britannica alla richiesta dei due ricercatori è stata però sconcertante: i dati vengono conservati per 15 anni e poi distrutti, a meno che ci siano motivi "storici" o "legali" che giustificano la conservazione dei materiali. Pertanto tutte le documentazioni sulla fluoxetina sono state distrutte.

In questo modo, commentano i ricercatori del Cochrane, non è più possibile analizzare la documentazione come sarebbe auspicabile viste le polemiche emerse sulla classe di antidepressivi di cui fa parte la fluoxetina, sulla quale grava un *bias* di pubblicazione² per cui gli studi con risultati negativi, pur presentati per l'autorizzazione in commercio, non sono mai stati pubblicati e non sono quindi disponibili ai ricercatori indipendenti che vogliono analizzarli.

L'auspicio è che l'EMA applichi in futuro norme diverse e che conservi a lungo (anche solo in formato elettronico) la documentazione di ogni farmaco.

1. *Brit Med J* 2011;342:d2686. **CDI** □□□

2. *N Engl J Med* 2008;358:252-60. **CDI** □□□



Pioglitazone con cautela

Su richiesta della Commissione Europea, a seguito di un aumentato numero di segnalazioni di cancro della vescica in soggetti trattati con pioglitazone, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea dell'EMA ha concluso la propria revisione dei medicinali contenenti pioglitazone, dopo che la Francia aveva sospeso il farmaco sul suo territorio.

L'analisi ad interim di tre studi non aveva finora confermato una chiara associazione tra l'uso del pioglitazone e l'insorgenza di cancro della vescica ma la pubblicazione di un ampio studio francese

su oltre 150.000 soggetti esposti al farmaco, dal quale emergerebbe un'associazione tra farmaco e tumore, ha portato nuovi importanti dati.

Il Comitato dell'EMA ha analizzato tutti i dati disponibili a oggi per giungere alla conclusione che il pioglitazone resta una "valida opzione terapeutica per alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2, ma che vi è un lieve aumento di casi di cancro della vescica", per cui occorre fare una "accurata selezione dei pazienti con una revisione periodica dell'efficacia e sicurezza dal trattamento nel singolo paziente". In particolare non va iniziata la terapia nei soggetti con cancro della vescica, con una storia di cancro della vescica o con una ematuria macroscopica non indagata.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>



Nimesulide da non usare nel dolore cronico

Dolore acuto e dismenorrea primaria: sono queste le due condizioni nelle quali l'uso della nimesulide ha un rapporto benefici/rischi favorevole. Il farmaco non va invece più usato per il dolore da osteoartrosi.

Sono queste le conclusioni della revisione sistematica dell'Agenzia europea dei medicinali sulla nimesulide. Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) ha analizzato i risultati di diversi studi epidemiologici, le segnalazioni disponibili sulle reazioni avverse (specie gastroenteriche ed epatiche) e i dati della letteratura scientifica.

Al termine dell'analisi la nimesulide ha dimostrato di avere un'efficacia analoga ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (diclofenac, ibuprofene e naprossene) e una tossicità gastrointestinale sovrapponibile, a fronte però di un aumentato rischio di tossicità epatica. Per questo la Commissione ha indicato una restrizione all'uso, limitandola al dolore acuto e non al trattamento dell'osteoartrosi, condizione cronica che richiederebbe il ricorso costante al farmaco con conseguente aumento del rischio di danno epatico. Questa limitazione si aggiunge a quelle già stabilite negli anni passati dall'EMA per ridurre il rischio di epatotossicità.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

UN SITO PER VOI

In **farmacovigilanza.eu** potete trovare:

- le notizie aggiornate dalla letteratura sulla farmacovigilanza
- gli articoli pubblicati su Focus Farmacovigilanza
- i casi raccolti negli anni con un'area di discussione
- le ultime notizie dalle Agenzie regolatorie
- gli archivi interrogabili per principio attivo e reazione avversa
- la possibilità di richiedere la newsletter elettronica

L'accesso a tutte le sezioni è gratuito, solo per la **newsletter** sono richiesti semplici dati per la registrazione e il successivo invio





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.

Terbinafina e disturbi dell'udito

Il Lareb, il Centro di farmacovigilanza olandese, ha reso noto un segnale su terbinafina e disturbi dell'udito.

La terbinafina è un farmaco utilizzato nel trattamento delle infezioni micotiche cutanee. Gli effetti avversi più comuni associati all'uso orale sono: artralgie, mialgie, reazioni cutanee e gastrointestinali. Nel 2009 l'AIFA aveva identificato un segnale su questo farmaco e i disturbi dell'olfatto.

Al 18 ottobre dello scorso anno il database olandese conteneva 6 segnalazioni di disturbi dell'udito (ipoacusia e tinnito, odds ratio 4,2). La durata del trattamento (per la maggior parte per una onicomicosi), non sempre riportata, variava tra un mese e mezzo e 12 mesi. Anche i dati della posologia sono piuttosto carenti. In due casi si è registrato un *dechallenge* positivo e la latenza d'insorgenza del disturbo variava fra i 2 giorni e i 6 mesi. Questa variabilità nella latenza sembra parzialmente spiegabile

con la reazione avversa, non sempre facilmente riconoscibile. Al 19 ottobre 2010 il database dell'OMS conteneva 83 segnalazioni di disturbi dell'udito da terbinafina e tra queste l'ipoacusia (odds ratio: 1,9) era l'unica reazione avversa segnalata con disproporzionalità (numero di casi segnalati superiore all'atteso).

Il meccanismo dell'ototossicità non è noto. La terbinafina inibisce la squalene epossidasi, un enzima presente nelle membrane cellulari fungine e dal momento che questo enzima possiede anche un ruolo nella sintesi del colesterolo umano la sua inibizione potrebbe indurre una diminuzione dello stesso. A questa deplezione potrebbe essere associata una diminuzione dell'elettromotilità ed emissione otoacustica delle cellule cigliate della coclea data l'importanza del colesterolo nella membrana di queste cellule.

Alla luce di questi dati il Lareb suggerisce un aggiornamento della scheda tecnica dei prodotti a base di terbinafina.

1. http://www.lareb.nl/documents/kwb_2011_1_terbi.pdf



Rubrica Farmaci & Anziani

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

Prevenzione? Sì grazie, ma senza effetti collaterali

I pazienti anziani sembrano dare maggiore importanza agli eventi avversi piuttosto che ai benefici di un trattamento farmacologico, rispetto ai medici che lo prescrivono.

Nelle linee guida quasi sempre nella valutazione di un trattamento farmacologico ha un peso maggiore l'efficacia rispetto ai potenziali effetti dannosi e ciò è ampiamente condiviso da parte della classe medica.¹ Tuttavia questo giudizio non è in sintonia con quanto pensano i pazienti.

Spesso gli eventi avversi ai farmaci sono infatti considerati inaccettabili da parte dei pazienti, soprattutto per quelli anziani. Lo sostiene un'indagine² che è stata condotta per valutare la disponibilità dei soggetti anziani a prendere farmaci per la prevenzione cardiovascolare primaria, che per altro, come noto, è indicata solo in alcuni casi.

Sono stati intervistati 356 soggetti anziani residenti in comunità (età media 76 anni) ai quali è stata chiesto se accettavano o meno di assumere farmaci a scopo preventivo. La domanda posta era semplice: sarebbe disposto ad assumere farmaci per ridurre il rischio di avere un infarto a 5 anni, sapendo che il beneficio atteso di questa terapia è di evitare 6 casi di infarto ogni cento soggetti trattati con questo farmaco (efficacia questa vicina a quella degli attuali farmaci disponibili per la prevenzione cardiovascolare primaria)?

Circa l'88% degli intervistati sarebbe disponibile ad assumere farmaci per la prevenzione cardiovascolare primaria, e di questi l'82% rimane di questa convinzione anche quando il beneficio si dovesse ridurre a soli 3 soggetti in meno con infarto ogni cento trattati. Tra i soggetti che invece erano di partenza restii a prendere farmaci per ridurre il rischio cardiovascolare, solo il 17% cambiava

la propria opinione se aumentava l'efficacia da 6 a 10 soggetti salvati da un infarto su cento trattati.

Se però si valutavano anche i possibili effetti avversi, dal 48 al 69% dei soggetti intervistati rispondeva che non avrebbe preso un farmaco per ridurre il rischio di infarto se questo poteva causare effetti avversi lievi o moderati come stanchezza, nausea e confusione mentale. E tra i convinti solo il 3% persisteva nel dire che avrebbe preso il farmaco per la prevenzione anche se questo poteva causare effetti avversi gravi tali da influenzare le normali attività della vita quotidiana.

Appare chiaro da questa indagine che la disponibilità di intraprendere o meno una prevenzione farmacologica negli anziani è guidata più dall'assenza di effetti avversi che dall'efficacia dei farmaci. Un certo numero di studi ha mostrato che i medici, quando prescrivono un farmaco a un soggetto anziano, raramente informano il paziente sui possibili effetti avversi e spesso non ritengono attribuibili al farmaco sintomi aspecifici, quali stanchezza e vertigini, riportati dai pazienti stessi.²

Il paziente, specie se anziano, andrebbe informato non solo sull'efficacia ma anche e soprattutto sulla tollerabilità, in modo che la scelta del trattamento sia condivisa, ancor più quando si tratta di un approccio preventivo per ridurre un rischio.

Liberata Sportiello

Centro di farmacovigilanza
della Regione Campania

Bibliografia

1. Qual Health Care 2001;10:i39-i43. **CDI NS**
2. Arch Intern Med 2011;171:923-8. **CDI □□□**



Il dolore senza cura di Marta

Giuseppe Roberto e Chiara Biagi

CReVIF, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

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

Marta, 41 anni, da qualche giorno accusa forti dolori alla parte destra del viso che le sembrano irradiarsi dall'occhio, lungo tutta la guancia, fino a raggiungere i denti e le mascelle. Tali episodi, dapprima sporadici, iniziano a farsi sempre più frequenti fino a compromettere la sua normale attività lavorativa. Decide, perciò, di sottoporsi a una visita specialistica in cui le viene diagnosticata una nevralgia del trigemino. Il medico le prescrive una terapia a base di oxcarbamazepina che le procura un beneficio temporaneo. Dopo circa tre mesi, però, una grave reazione allergica cutanea costringe Marta a sospendere il farmaco. In alternativa, le viene proposto di sottoporsi a un intervento di microcompressione del ganglio di Gasser, ma la procedura non dà i risultati attesi. Disperata, si rivolge a un altro specialista che, informato della precedente reazione avversa all'oxcarbamazepina, le prescrive una terapia a base di gabapentin e topiramato. Il dolore, sebbene ridotto di intensità, persiste, tanto che lo stesso medico decide di aggiungere la fenitoina alla terapia già in atto. A meno di tre settimane di distanza, Marta manifesta una reazione cutanea ancora più intensa della precedente e diffusa a tutto il corpo. Giunta all'ospedale in gravissime condizioni, le viene diagnosticata una sindrome di Stevens-Johnson. Tutti i farmaci vengono sospesi e, dopo un mese di degenza, Marta viene dimessa. Il dolore causato dalla nevralgia torna lancinante. Non potendo più assumere farmaci, Marta viene sottoposta al secondo intervento di microcompressione. Nei mesi successivi, la donna ha un temporaneo miglioramento, che si spera continui.

Una reazione tanto rara quanto grave

La sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono reazioni cutanee immunomediate, molto gravi e potenzialmente fatali. Clinicamente sono due condizioni tra loro correlate e caratterizzate dalla comparsa di eritema, erosioni emorragiche, lesioni bollose con aree di distacco epidermico e frequente interessamento delle mucose (vedi tabella).¹ Si distinguono principalmente per l'estensione della superficie corporea interessata dal distacco epidermico: inferiore al 10% nel caso della sindrome di Stevens-Johnson e superiore al 30% per la necrolisi epidermica tossica.² Fortunatamente, la loro incidenza nella popolazione generale è molto bassa (1-2 casi/1.000.000 persone/anno). Nel 95% dei casi si tratta di reazioni secondarie all'assunzione di farmaci² (antibiotici, antinfiammatori non steroidei, antiepilettici, corticosteroidi, allopurinolo, antiretrovirali) che generalmente compaiono entro le prime 4 settimane dall'inizio della terapia.

Dal punto di vista patogenetico, i linfociti CD8+ e le molecole citolitiche FasL e granulosina sembrano giocare un ruolo chiave nello sviluppo di tali reazioni avverse, sebbene non sia ancora chiaro come i farmaci implicati ne influenzino l'attività.¹ L'età avanzata e l'estensione della superficie interessata dal distacco epidermico sono i principali fattori prognostici di questa grave reazione avversa, la cui mortalità è molto elevata andando dall'1-5% per la sindrome di Stevens-Johnson al 25-35% per la necrolisi epidermica tossica. Circa la metà dei pazienti che sopravvive alla necrolisi epidermica tossica riporta danni permanenti a carico di mucose, occhi, pelle e annessi cutanei.¹

A oggi, non vi sono trattamenti di efficacia dimostrata. Oltre alla terapia di supporto e alla sospensione del farmaco sospetto, le prove disponibili suggeriscono la possibilità di impiegare ciclosporina¹ oppure immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa, associate o meno a corticosteroidi.^{1,3}

Sebbene per farmaci quali carbamazepina e abacavir sia stata dimostrata, in particolari popolazioni, una predisposizione genetica all'insorgenza di queste gravi reazioni avverse,^{4,5,6} non ci sono test in grado di predirne con certezza la comparsa.

Entità clinica	Sindrome di Stevens-Johnson	Necrolisi epidermica tossica
Lesioni primarie	Lesioni rosso scuro Lesioni a coccarda	Placche eritematose poco delineate Distacco dell'epidermide Lesioni rosso scuro Lesioni a coccarda
Distribuzione	Lesioni isolate Confluenza (+) su faccia e tronco	Lesioni isolate (rare) Confluenza (+++) su faccia, tronco e altrove
Coinvolgimento delle mucose	Sì	Sì
Distacco epidermico (% superficie corporea)	<10%	>30%

Gli antiepilettici sono tra i farmaci più spesso associati alla comparsa di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica² e, secondo una recente revisione, la fenitoina sarebbe al primo posto, con 8,3 casi per 10.000 nuovi utilizzatori,¹ nella popolazione europea. La struttura di questa molecola ha in comune con carbamazepina, fenobarbital, oxcarbamazepina e lamotrigina un gruppo aromatico il quale può essere causa di fenomeni di reattività crociata.^{7,8} Probabilmente questo spiega quanto è accaduto a Marta. I medici prescrittori, infatti, dovrebbero valutare scrupolosamente l'eventuale sostituzione di un antiepilettico, responsabile di aver provocato una grave reazione avversa cutanea, con un altro della stessa classe e con analoga struttura chimica.

Bibliografia

- Orphanet J Rare Dis 2010;5:39. **CDI** □□□
- J Postgrad Med 2011;57:115-9. **CDI** NS
- J Popul Ther Clin Pharmacol 2011;18:e121-33. **CDI** NS
- N Engl J Med 2011;364:1134-43. **CDI** □□□
- Tegretol® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Ziagen® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- J Dermatol 2011;38:246-54. **CDI** NS
- Pharmacogenomics 2010;11:349-56. **CDI** □□□



>> segue da pagina 1

Con l'aumentare degli iscritti, sono anche aumentate enormemente le applicazioni e le reti si sono dimostrate strumenti formidabili. Se all'inizio Facebook era utilizzato prevalentemente da giovanissimi per fare amicizia sul web (o meglio per "rimorchiare") o per ritrovare i vecchi compagni di classe, col tempo la situazione è cambiata: Barak Obama per primo ha dimostrato la potenza dello strumento, conducendo una parte importante della campagna elettorale su Facebook e ottenendo grandi risultati da questo strumento. Anche nel nostro paese, nelle recenti elezioni amministrative i social network hanno avuto un'importanza crescente nella campagna elettorale.

Su *Drug Safety*¹ recentemente è stata pubblicata una lettera di quattro medici serbi della Facoltà di medicina di Kragujevac, che segnalavano di aver fondato un gruppo su Facebook, aperto al pubblico, in cui, oltre a dare informazioni sulle reazioni avverse da farmaci, sulla segnalazione spontanea e sull'uso corretto dei farmaci, veniva offerta la possibilità di segnalare le reazioni avverse da farmaco online.

In sette mesi il gruppo ha raccolto l'adesione di 1.034 persone, per tre quarti donne, in gran parte giovani (due terzi avevano meno di 29 anni), laureate (l'88%). Nel corso dei sette mesi di vita del gruppo sono state raccolte 21 reazioni avverse da farmaco, tutte non gravi e conosciute. Il rapporto di causalità era molto probabile nel 19% dei casi, probabile nel 52%, possibile nel restante 29%. Questa buona relazione causale fa dire agli autori che lo strumento di Facebook è altamente sensibile, con una buona raccolta di segnalazioni (2% degli iscritti contro lo 0,01% della popolazione generale). A parte quest'ultima assurdità, che dimostra che gli autori della lettera non sono ferrati nel *bias* di selezione (gli iscritti a un gruppo sulle reazioni avverse non possono essere considerati simili alla popolazione generale nella disponibilità a segnalare), il tema affrontato dall'articolo è di grande attualità.

Sia i professionisti della salute sia i cittadini ricorrono sempre più spesso a Internet per cercare notizie di medicina (in molti paesi europei la percentuale di cittadini che usa In-

ternet per informazioni sanitarie è superiore al 50%, in Italia si è passati dal 16% del 2008 al 23% del 2010). Oltretutto dare la possibilità di segnalare attraverso la rete è anche previsto dalla nuova legislazione europea.

In un editoriale di commento alla lettera² Ralph Edwards e Marie Lindquist (rispettivamente direttore passato e presente dell'Uppsala Monitoring Centre dell'OMS) discutono dell'iniziativa. Ritengono che sia un'utile provocazione, anche se pensano che Facebook non sia lo strumento ideale per questo genere di attività: infatti non è possibile identificare chiaramente il segnalatore, non è possibile salvaguardare la privacy dei dati sensibili, eccetera. Sulla Rete esistono già molti siti specializzati dove professionisti, pazienti e cittadini si scambiano opinioni e informazioni su diagnosi e terapie, compresi gli effetti collaterali. E' però importante avvicinare la farmacovigilanza ai cittadini, anche attraverso l'uso di strumenti più "amichevoli" e più facilmente disponibili: è d'altra parte dimostrato che la segnalazione diretta da parte dei cittadini è completa e dettagliata, soprattutto nella descrizione dei sintomi. Una frazione della sottosegnalazione potrebbe essere legata a una forma di "censura" operata dai medici nei confronti dei disturbi riferiti dai pazienti, non considerata attendibili o rilevanti.

Il computer ha introdotto molti e importanti cambiamenti nella nostra vita: basti pensare all'oblio in cui sono piombati i vecchi elenchi del telefono, le vecchie enciclopedie (per non parlare del vecchio e glorioso *Index Medicus*). Non è quindi improbabile che anche in farmacovigilanza l'impatto di Internet e dei social network possa indurre modifiche importanti. Sarebbe utile che le agenzie regolatorie sapessero cogliere le opportunità della Rete e non aspettare di venire travolte dai nuovi strumenti. A parte il fatto che se si diffondesse la voce che la segnalazione di reazioni avverse da farmaco in Internet potrebbe servire anche per "rimorchiare" chissà che aumento ci sarebbe di segnalazioni!

1. *Drug Saf* 2011;34:351-2. **CDI** □□□
2. *Drug Saf* 2011;34:267-71. **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 XVII - n. 65, luglio 2011

Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata 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, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata

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

Editore: Zadig, via Calzecchi 10, 20133 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, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona)

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

c/o Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata 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.