

FOCUS

farmacovigilanza



► SETTEMBRE 2011 ◀

La genetica affina la farmacovigilanza

Diego Fornasari

Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano

E' noto che i pazienti possono rispondere in maniera diversa a un medesimo farmaco, generando uno spettro di risposte cliniche con effetti terapeutici e reazioni avverse diversi e variamente combinati nei diversi individui. In passato questa variabilità interindividuale veniva principalmente spiegata alla luce di fattori non genetici quali l'età, lo stato della funzionalità renale ed epatica, lo stile di vita, con particolare riferimento alla dieta e all'abuso di alcol e fumo, o la concomitante assunzione di altri farmaci. Sebbene tutti questi fattori possano certamente essere coinvolti e in alcune circostanze giustificare da soli la diversa risposta clinica al medesimo trattamento farmacologico, attualmente si ritiene che la risposta individuale ai farmaci abbia sempre una componente genetica, la quale rende conto, in alcune circostanze, fino al 95% della variabilità nelle risposte cliniche a un determinato farmaco. La variabilità individuale nella risposta al trattamento farmacologico costituisce uno degli aspetti più rilevanti nella pratica clinica essendo responsabile di fallimenti terapeutici e di reazioni avverse che a loro volta, oltre a danneggiare il paziente, possono causare ricoveri prolungati e aumento dei costi sanitari.

La farmacogenetica è la disciplina che studia come l'assetto genetico degli individui influenzi l'azione dei farmaci a essi somministrati, con l'obiettivo ultimo di predire e quindi prevenire reazioni avverse e/o fallimenti terapeutici, ma anche di favorire l'identificazione del farmaco giusto e del suo corretto dosaggio per ogni singolo paziente.

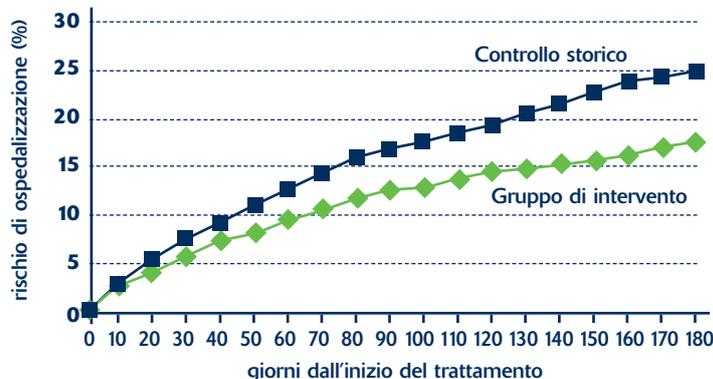
I diversi progetti di sequenziamento del genoma umano hanno dimostrato che la gran parte dei geni umani contiene differenze di sequenza tra individui, note come polimorfismi, con conseguenti forme alternative di un determinato gene, note come alleli. I polimorfismi possono essere di diverso tipo, ma i più numerosi sono i polimorfismi a singo-

RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A SCREENING GENETICO PRIMA DI INIZIARE LA TERAPIA CON WARFARIN*

L'identificazione dei portatori di varianti alleliche del *CYP2C9* e *VKORC1* consente di modificare la terapia, adattandola, con il risultato di ridurre sia l'ospedalizzazione per tutte le cause, sia quella specifica per sanguinamento e tromboembolismo.

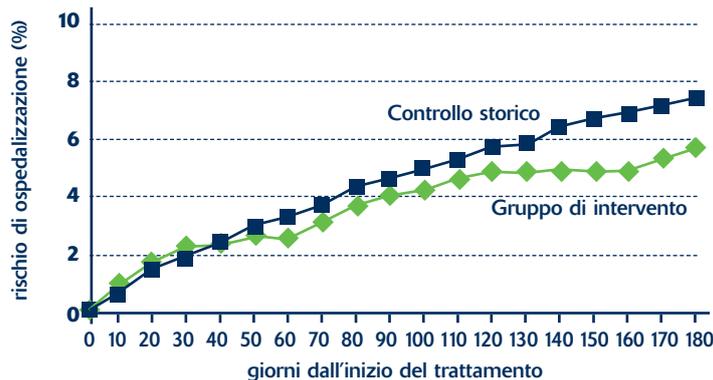
Ospedalizzazione per tutte le cause

Hazard ratio: 0,69, p<0,001



Ospedalizzazione per sanguinamento o tromboembolismo

Hazard ratio: 0,72, p=0,03



* modificato da N Engl J Med 2011;364:1144-53.

>> segue a pagina 8

Sommario

- 2 Come valutare i dati su psicofarmaci e rischio di suicidio
- 3 Usare o non usare il chinino per i crampi? La risposta tra evidence based medicine e clinica
- 6 Le reazioni avverse in pediatria
- 7 Il caso di Ernesta, che pende da un lato

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Iscrivetevi alla newsletter quindicinale per essere sempre aggiornati con le notizie di farmacovigilanza dalla letteratura e dalle agenzie regolatorie

Psicofarmaci e rischio di suicidio

Non è facile studiare il legame tra psicofarmaci e condotte autolesive, compreso il suicidio. *Focus Farmacovigilanza* analizza queste difficoltà e fornisce alcuni semplici consigli per valutare criticamente i dati e affrontare questo delicato tema.

Negli ultimi anni si è molto discusso, nella letteratura internazionale sulla possibile associazione tra utilizzo di psicofarmaci e rischio di sviluppare ideazione autolesiva o di commettere gesti autolesivi, fino alla morte per suicidio. La letteratura è molto ricca di studi su questo argomento, centrati soprattutto sui farmaci antidepressivi e sugli antipsicotici ma anche, più recentemente, sui farmaci antiepilettici. Nel 2011 è stata anche pubblicata una rassegna critica della letteratura sull'argomento, che ha analizzato i disegni di studio utilizzati per affrontare questa associazione, e i principali risultati ottenuti.¹ La lettura di tale revisione suscita alcune considerazioni² che vengono qui riassunte e che possono essere considerate delle semplici istruzioni per l'uso per chi desideri approfondire l'argomento.

Suicidio, tentato suicidio, ideazione autolesiva

Idealmente gli studi dovrebbero aiutare a capire se l'esposizione a un farmaco, oppure a una classe di farmaci, aumenti la frequenza di suicidio, che è ovviamente l'indicatore di esito più importante. Il suicidio è però un evento raro e spesso gli studi preferiscono utilizzare degli indicatori di esito composti, che racchiudono sia i suicidi compiuti sia quelli tentati, oltre ai gesti autolesivi e talvolta anche alla semplice ideazione autolesiva.

Negli Stati Uniti, per esempio, la FDA ha portato a termine, alcuni anni fa, un'analisi di tutte le sperimentazioni randomizzate che confrontavano un antidepressivo rispetto al placebo, per capire se i soggetti trattati con antidepressivi avessero compiuto suicidi con

frequenza significativamente maggiore (il testo del lavoro è disponibile online: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-fda.pdf>). L'analisi ha incluso centinaia di sperimentazioni e più di 100.000 pazienti, ma il numero totale di suicidi era 8, un numero troppo piccolo per poter compiere un'analisi dei dati sufficientemente potente dal punto di vista statistico. I ricercatori della FDA hanno allora ampliato la definizione di esito, includendo non solo i suicidi compiuti ma anche quelli tentati, i gesti autolesivi senza intenti suicidi, i gesti preparatori di gesti autolesivi, i pensieri di morte e di suicidio. In questo modo il numero degli eventi è aumentato considerevolmente ed è stato possibile compiere un'analisi sofisticata dei dati.

Rimane tuttavia un dubbio: quale grado di certezza abbiamo per ritenere che i pensieri di morte o le idee autolesive o i gesti impulsivamente autolesivi siano direttamente e linearmente correlati alla morte per suicidio? Paradossalmente quasi nessuna certezza. Un altro dubbio è legato al fatto che le idee autolesive sono tali in quanto raccontate dal paziente, ma come possiamo essere certi che esse vengano effettivamente riferite all'esaminatore? E' possibile infatti che alcune persone abbiano pensieri di morte ma non li rendano espliciti. Questo può sottostimare la frequenza del fenomeno, ma soprattutto è possibile che il raccontare o meno tali idee possa essere correlato ad altre variabili come il sesso o l'età, distorcendo in questo modo eventuali associazioni riconosciute dall'analisi statistica e inducendo a conclusioni erranee.

Suicidio: effetto collaterale dei farmaci o esito della malattia sottostante?

Nello studiare la relazione tra esposizione ai farmaci e rischio di sviluppa-

re un'ideazione autolesiva bisogna considerare che alcune malattie psichiatriche sono esse stesse associate a un aumento del rischio di suicidio. Non bisogna quindi confondere gli studi che si occupano di verificare in che misura i trattamenti farmacologici, migliorando i sintomi della patologia psichiatrica, determinano una diminuzione dell'evento suicidio, rispetto agli studi che si occupano di verificare in che misura i trattamenti farmacologici determinano un aumento dell'evento suicidio, attribuibile in questo caso al trattamento farmacologico stesso (effetto collaterale) e non al decorso di malattia. Un esempio della prima situazione è dato dagli studi che analizzano in che misura l'esposizione ai farmaci antipsicotici nelle popolazioni di individui con schizofrenia determina una riduzione della frequenza delle morti per suicidio e della mortalità in generale. Si è capito che l'utilizzo di antipsicotici in questi casi è protettivo, ossia si associa a una riduzione a lungo termine delle morti per suicidio e il dibattito attualmente verte su eventuali differenze tra singoli antipsicotici rispetto a questo parametro di esito.³ Differente è il discorso sugli antidepressivi nei soggetti con depressione, dove si ipotizza un aumento del rischio di suicidio legato ai farmaci antidepressivi. In questo caso,

paradossalmente, il dibattito non verte su quale antidepressivo sia tanto efficace da determinare una riduzione del rischio di suicidio insito nella malattia, bensì su quale antidepressivo aumenti di meno l'ideazione autolesiva intesa come effetto avverso secondario al trattamento stesso.



Le metanalisi delle sperimentazioni randomizzate

Le singole sperimentazioni che randomizzano i soggetti ad assumere un farmaco oppure il placebo non hanno



sufficiente potenza statistica per stabilire se il farmaco attivo aumenti il rischio di morte per suicidio, oppure di pensieri di morte, in quanto si tratta di eventi poco frequenti. Se però anziché considerare singole sperimentazioni si aggregano i dati provenienti da centinaia di sperimentazioni, per esempio tutte quelle condotte sui farmaci antidepressivi, è possibile costituire database più potenti dal punto di vista statistico, che consentono di studiare meglio il fenomeno. Questo è vero con due puntualizzazioni: devono essere incluse tutte le sperimentazioni, non solo quelle pubblicate, altrimenti si rischia di generare informazioni sbagliate; sarebbe meglio analizzare i dati delle sperimentazioni a livello individuale, paziente per paziente, e non limitarsi ad analizzare i dati aggregati sperimentazione per sperimentazione. Si è capito infatti che condurre una metanalisi sui dati disaggregati delle sperimentazioni paziente per paziente consente di studiare l'effetto di variabili che possono modificare la relazione tra farmaco e suicidio, per esempio il sesso o l'età. L'analisi condotta dalla FDA, sopra ricordata, che ha incluso tutte le sperimentazioni randomizzate che confrontavano un antidepressivo rispetto al placebo, è stata in grado di analizzare i dati a livello individuale, e di capire così che la relazione tra esposizione agli antidepressivi e rischio di suicidio è mediata dall'età: negli adolescenti e giovani adulti il rischio è aumentato, diminuisce con l'aumentare dell'età per arrivare a un effetto chiaramente protettivo degli antidepressivi nei soggetti sopra i 65 anni di età. La FDA ha anche condotto un'analisi successiva per studiare la

relazione tra esposizione agli antiepilettici e rischio di suicidio (il testo del lavoro è disponibile online: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM192556.pdf>).

Il ruolo di singole sperimentazioni randomizzate

La questione della scarsa potenza di singole sperimentazioni è un problema relativo, non assoluto. Vi sono esempi di singole sperimentazioni che sono state in grado di dimostrare l'effetto positivo di un farmaco rispetto al rischio di suicidio. Nel 2003 è stato portato a termine uno studio che ha confrontato clozapina e olanzapina, due farmaci antipsicotici, in soggetti con schizofrenia.⁴ Lo studio ha randomizzato 980 pazienti che sono stati seguiti per due anni. Al termine dello studio la frequenza di tentativi di suicidio era significativamente minore nei soggetti randomizzati alla clozapina.

Il ruolo degli studi ecologici

Negli ultimi dieci anni la letteratura scientifica ha visto la proliferazione di studi descrittivi su questo argomento, chiamati anche studi ecologici. In questi studi si descrive l'andamento nel corso degli anni, a livello di una nazione o di una determinata area geografica, dei tassi di suicidio, e si descrive nello stesso periodo l'andamento delle vendite di farmaci che si ipotizza possano avere un impatto su tali tassi di suicidio, per esempio gli antidepressivi. Si verifica quindi se al crescere delle vendite degli antidepressivi si abbia

una riduzione dei tassi di suicidio. E' chiaro che questo tipo di analisi, interessanti perché studiano le tendenze di fenomeni importanti a livello di popolazione, sono metodologicamente molto deboli, in considerazione del fatto che i tassi di suicidio sono influenzati da molteplici fattori e non solamente dalle vendite di antidepressivi.

Istruzioni per l'uso

Nell'affrontare la letteratura sulla possibile relazione tra esposizione ai farmaci e rischio di sviluppare un'idea di autolesione è quindi consigliabile seguire le seguenti istruzioni per l'uso:

1. verificare quale indicatore di esito venga effettivamente studiato (suicidio rispetto a idee autolesive);
2. verificare quale sia l'ipotesi dello studio (suicidio come effetto collaterale dei farmaci o suicidio come esito della malattia);
3. verificare se siano presenti in letteratura metanalisi delle sperimentazioni randomizzate (che includano gli studi non pubblicati, con dati individuali paziente per paziente);
4. verificare se siano presenti in letteratura singole sperimentazioni con sufficiente potenza statistica da generare informazioni solide;
5. non fidarsi degli studi ecologici descrittivi.

Corrado Barbui

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. Drug Saf 2011;34:375-95. **CDI** ■■■
2. Drug Saf 2011;34:397-401. **CDI** □□□
3. Lancet 2009;374:620-7. **CDI** ■■■
4. Arch Gen Psychiatry 2003;60:82-91. **CDI** ■■■

DOMANDA

Chinino no o chinino sì?

I medici di famiglia hanno ricevuto informazioni contrastanti riguardo all'uso del chinino.

La lettera di un medico di medicina generale dà l'occasione a *Focus* di fare luce sull'argomento.

Alcuni mesi fa giungeva nella mia casella di posta elettronica una email del centro EBM della McMaster University in cui si riferiva di una revisione Cochrane del 2010:¹ si concludeva che il chinino, alle dosi tra i 200 e i 500 mg die, è relativamente efficace e abbastanza sicuro. Queste affermazioni erano sostenute da una rigorosa revisione di 23 studi clinici che coinvolgevano circa 1.600

trattati. In questi pazienti non c'erano eventi fatali e neppure differenze significative negli effetti avversi gravi rispetto al placebo.

Solo due giorni dopo mi giungeva un'altra email, questa volta da parte di Medscape, che riferiva le conclusioni della FDA statunitense:² il chinino non è approvato per i crampi, le segnalazioni di effetti ematologici avversi anche gravi sono per lo più legate a



questo uso improprio, piuttosto che all'unica indicazione (la malaria), e infine il farmaco non va consigliato nei crampi notturni, anche a causa delle prove non sufficienti.

Permettetemi di chiedervi: come è possibile che centri di eccellenza così importanti facciano giungere a medici pratici comunicazioni così contraddittorie, a distanza di un brevissimo lasso di tempo? La differenza tra le conclusioni dipende solo da diverse basi di dati o da diversa filosofia di lettura? Mi spiego: può essere che la Cochrane abbia raccolto dati riferiti a un uso non errato del farmaco (posologie normali), mentre l'FDA si basi su episodi di effetti avversi legati a posologie eccessive? O, piuttosto, l'orientamento alle stati-

stiche rigorose della Cochrane potrebbe spiegare la pochezza degli affetti avversi gravi, rispetto a un ente l'FDA che invece raccoglie segnali, magari legati a casistiche fondate su relazioni causa-effetto solo sospette?

Resta lo sconcerto dei medici pratici, che si trovano disarmati di fronte a problemi concreti, frequenti e crescenti: gli anziani aumentano e con essi i crampi notturni non poche volte molto disturbanti la qualità del sonno. La Cochrane sostiene che questo vecchio farmaco resta insuperato in quanto a efficacia. Nello stesso tempo gli enti regolatori o ne escludono l'impiego legalmente (e in effetti il farmaco non ha questa indicazione nella scheda tecnica italiana) o ne sconsigliano sostan-

zialmente l'uso a causa delle segnalazioni di effetti avversi gravi (l'FDA).

In buona sostanza, contrasti di valutazione e indirizzo così profondi e contemporanei rischiano di creare l'effetto avverso più grave: il relativismo e la paralisi decisionale nei medici pratici e nei loro pazienti. Speriamo che l'esempio del chinino sia, da questo punto di vista, l'eccezione e non la regola.

Francesco Del Zotti

medico di medicina generale, Verona

Bibliografia

1. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;12:CD005044. (Review) PMID: 21154358. CDI □□□
2. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218202.htm

RISPOSTA

Da non usare per i crampi notturni

Nel commentare le legittime e condivisibili osservazioni del dottor Del Zotti (vedi sopra) e nel valutare le indicazioni che si possono ricavare dalla revisione sistematica Cochrane e dal documento della FDA, va innanzitutto ricordato che le conclusioni di una revisione sistematica non vanno lette come raccomandazioni per la pratica clinica. Le revisioni sistematiche servono da supporto per le raccomandazioni, che invece sono formulate con lo scopo di produrre più benefici che danni in pazienti reali, e tengono quindi conto – oltre che dei risultati degli studi primari – anche delle caratteristiche del contesto nel quale saranno implementate.

Fatta questa breve premessa sintetizzata nella Tabella 1, ci pare in questo caso che la sintesi su benefici e rischi del chinino prodotta dalla FDA, pur non essendo una vera e propria raccomandazione, sia più utile e maggiormente orientata alla clinica. Ma cerchiamo di andare con ordine rispetto alla revisione Cochrane, dalle conclusioni forse un

po' troppo ottimistiche, partendo da alcune considerazioni di carattere clinico. Innanzitutto i crampi muscolari sono un sintomo, non una malattia. Come ricordano nelle premesse gli stessi autori, i crampi possono essere causati da una varietà di condizioni, non necessariamente patologiche. In altre parole, molte persone sane hanno saltuariamente crampi provocati da particolari situazioni metaboliche (per esempio esposizione al freddo, o esercizio fisico intenso). In alcuni casi i crampi possono essere espressione di malattie sistemiche, oppure – pur in assenza di una malattia sottostante – possono diventare molto frequenti e costituire di per sé una "malattia da crampi". In sostanza: se e come trattare i crampi (in assenza di malattie causali neurologiche o metaboliche) dipende innanzitutto dalla loro intensità e frequenza. Se seguiamo strettamente l'impostazione metodologica di una revisione sistematica già ci allontaniamo da questo concetto prettamente clinico. Infatti la stima puntuale prodotta dalla analisi

cumulativa dei risultati di diversi studi prescinde da considerazioni relative al singolo caso; ne consegue che la rilevanza delle implicazioni cliniche dei risultati di una revisione sistematica non sempre è proporzionale alla grandezza delle differenze osservate e una robusta significatività statistica può essere priva di rilevanza clinica. Viceversa, alcune scelte cliniche sono talmente consolidate da decenni di pratica da non necessitare del supporto di studi randomizzati adeguatamente potenziati (pensiamo per esempio alla TC encefalo nell'ictus acuto, o all'uso dei broncodilatatori nell'attacco d'asma acuta). Nella valutazione dei risultati di una revisione sistematica su un problema come i crampi va quindi tenuto conto della loro effettiva rilevanza nel contesto clinico in cui ci troviamo, prima ancora di valutare la significatività statistica delle differenze osservate.

Quali gli esiti valutati, ovvero: crampi di quale gravità?

I pazienti reclutati negli studi della revisione hanno utilizzato criteri di inclusione che prevedevano una frequenza dei crampi relativamente bassa: almeno 2-3 crampi a settimana, con frequenza media nel gruppo di controllo di 8,8 crampi nell'arco di 2 settimane; è realistico pensare che nella pratica clinica i medici decidano di prescrivere cronicamente farmaci con questa frequenza di crampi? Le diffe-

Tabella 1 - Per valutare la qualità delle prove è necessario considerare il contesto³

| | Qualità delle prove significa... |
|---|---|
| Nel caso di revisioni sistematiche | Quanto siamo sicuri che la stima di benefici e rischi di un intervento è corretta |
| Nel caso di raccomandazioni (linee guida) | Quanto siamo sicuri che la stima di benefici e rischi di un intervento è sufficiente a supportare una specifica raccomandazione |



renze osservate relativamente al confronto principale (chinino rispetto a placebo) mostrano che fra i pazienti trattati con chinino il numero medio di crampi nell'arco di due settimane si riduce di 2,45. Una differenza che in termini relativi potrebbe sembrare ampia ma che è clinicamente irrilevante agli occhi dei più (almeno speriamo). Il secondo esito considerato, l'intensità dei crampi, viene misurato con una scala a 3 punti (1=lieve, 2=moderato, 3=grave). A parte le considerazioni che si potrebbero fare sull'accuratezza e riproducibilità di una simile valutazione soggettiva dell'intensità di un crampo, i risultati mostrano che il chinino produce una riduzione di 0,12 punti rispetto al placebo. Numericamente la significatività statistica c'è, ma come la si può tradurre in termini di benessere del paziente? Questi parametri ci autorizzano a incoraggiare il paziente dicendogli che con questa terapia starà meglio?

Quali i pazienti inclusi negli studi?

Un ulteriore elemento che fa ridimensionare le conclusioni positive degli autori della revisione riguarda la eterogeneità delle popolazioni degli studi dai quali viene ricavata la stima globale dell'effetto del chinino sui crampi, a iniziare dall'età. Chi conosce la clinica sa che i crampi sono particolarmente frequenti e fastidiosi – specie durante la notte – negli anziani, sempre più numerosi tra gli assistiti di un medico di medicina generale. I pazienti inclusi negli studi della revisione rappresentano fasce d'età molto eterogenee (le medie tra i diversi studi vanno dai 44 ai 76 anni), rendendo difficile generalizzarne le conclusioni a una popolazione anziana. Ancora più eterogenee paiono essere le popolazioni incluse negli studi relativamente alle possibili cause di crampi: da pazienti senza patologie di rilievo a pazienti in emodialisi o con cirrosi epatica, situazioni specifiche in cui i crampi hanno un rapporto causale con la malattia di base.^{1,2}

Qual è l'entità dei benefici (e dei rischi) attesi?

Gli autori della revisione concludono che esistono “prove di qualità moderata” che il chinino sia un farmaco in grado di “ridurre significativamente” frequenza e intensità dei crampi muscolari. Va ricordato che il termine “qualità

moderata” implica che ulteriori ricerche potrebbero avere un impatto importante sulla precisione della stima e potrebbero anche cambiarla”.³

Se guardiamo solo i numeri la “significatività” in questo caso fa sicuramente riferimento a una differenza statisticamente significativa tra chinino e placebo. Ma sul piano clinico questa differenza in che cosa si traduce?

Alla luce delle considerazioni precedenti viene da chiedersi quale trasferibilità e soprattutto quale rilevanza clinica possano avere le – pur statisticamente significative – differenze osservate.

Vanno poi considerati i possibili effetti avversi della terapia con chinino, che gli studi randomizzati controllati inclusi nella revisione non erano stati adeguatamente potenziati per rilevare e che, se pur rari, possono essere molto gravi, anche a dosaggi bassi come quelli utilizzati nel trattamento dei crampi. Inoltre è vero, come concludono gli autori, che “l'uso di chinino si associa a un'incidenza di effetti avversi gravi non superiore a quelle osservata con il placebo”, ma i dati sono relativi a follow up brevi, non superiori a 60 giorni di trattamento. La FDA, che come fonte di prove per i propri documenti, oltre alle revisioni sistematiche, utilizza anche i database degli osservatori di reazioni avverse (non controllati ma ricchi di dati sul medio e lungo periodo e con grandi numeri), ne ha fortemente scoraggiato l'uso nei crampi notturni, ribadendo che “alla luce di ripetute segnalazioni di gravi effetti avversi in pazienti che assumevano Quaalun® ‘off-label’ (uso non approvato dalla FDA) per crampi muscolari notturni agli arti inferiori, l'FDA ha approvato un piano di contenimento del rischio con lo scopo di scoraggiare l'uso di questo farmaco al di fuori delle indicazioni registrate. Quaalun® non deve essere utilizzato per il trattamento dei crampi notturni agli arti inferiori”.⁴

Contesto clinico, rilevanza clinica e trasferibilità

Questa revisione Cochrane affronta un problema clinico comune ma di rilevanza clinica molto variabile, considerandone in modo parcellare una possibile terapia in rapporto al placebo, senza contestualizzarla in relazione ad altri possibili trattamenti e senza considerarne adeguatamente i possibili rischi a medio e a lungo termine.

Le conclusioni degli autori – prevalen-

temente orientate alla significatività statistica delle differenze osservate, senza tenere adeguatamente conto della loro rilevanza clinica – sono quindi scarsamente utili per il clinico e potenzialmente fuorvianti in quanto ricavate da studi con popolazioni eterogenee.

Le revisioni sistematiche sono uno strumento indispensabile per prendere decisioni basate sulle prove: consentono di fotografare la qualità complessiva delle prove e di rilevare differenze anche quando singoli studi di scarsa potenza non forniscono risultati statisticamente significativi, ci danno un quadro d'insieme della qualità della ricerca e consentono di evidenziare aree grigie in cui i dati scarseggiano o sono scadenti. Tuttavia non possono essere considerate alla stregua di raccomandazioni per il clinico ed è il lettore che deve valutarne la generalizzabilità, l'applicabilità e soprattutto la rilevanza per i pazienti, che in questo caso non sembra esserci.

Infine un'ultima critica alla revisione Cochrane riguarda il titolo e l'approccio scelto. Forse, anziché focalizzarsi sul chinino, sarebbe stato più utile e preferibile considerare un confronto tra le varie terapie farmacologiche disponibili.

In conclusione si può dire che il chinino non solo non è un farmaco di scelta, ma è da evitare nei crampi notturni in quanto i rischi potrebbero ampiamente superare i benefici. Poiché i dati di efficacia attualmente in nostro possesso non sembrano mostrare grandi differenze fra il trattare e il non trattare, sarà interessante leggere la revisione sui trattamenti non farmacologici dei crampi di futura pubblicazione sulla Cochrane Library, il cui protocollo è già disponibile.⁵

Francesco Nonino
medico neurologo

Nicola Magrini

medico farmacologo clinico

CeVEAS, Centro per la valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Azienda USL di Modena

WHO Collaborating Centre for Evidence-Based Research Synthesis and Guideline Development in Reproductive Health

Referenze

1. Can J Gastroenterol 2000;14(suppl D):21-5. **CDI NS**
2. Arch Intern Med 1990;150:511-8. **CDI NS**
3. ACP Journal Club 2006;144:A8-A9. **CDI NS**
4. FDA Drug Safety Newsletter 2009;2:11-3.
5. The Cochrane Library 2011; DOI:10.1002/14651858.CD008496. **CDI** □□□



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.

Statine e diabete di nuova insorgenza

Sulla base dei risultati di una recente metanalisi sono emersi dubbi sul rischio di insorgenza di diabete in pazienti trattati con statine ad alte dosi.¹ La ricerca ha preso in esame gli studi controllati e randomizzati di confronto tra la terapia con statine ad alte dosi e statine a dosaggi usuali che abbiano incluso più di mille partecipanti seguiti per almeno un anno. Sono stati valutati i nuovi casi di diabete e il numero di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus, rivascolarizzazione coronarica). In tutto i ricercatori hanno incluso nella metanalisi 5 studi con atorvastatina e simvastatina per un totale di 32.752 partecipanti che non avevano una diagnosi di diabete al momento della randomizzazione. Di questi 2.749 (8%) hanno sviluppato un diabete: 1.449 nel gruppo trattato con dosaggi elevati (40-80 mg/die) e 1.300 nel gruppo a dosaggi usuali (10-40 mg/die). In altri termini il trattamento intensivo era gravato, rispetto a quello a dosi usuali di 2 casi aggiuntivi di diabe-

te di nuova insorgenza ogni 1.000 pazienti trattati/anno (odds ratio 1,12, limiti di confidenza al 95% da 1,04 a 1,22).

Dei 6.684 soggetti che hanno sperimentato un evento cardiovascolare maggiore, 3.134 appartenevano al gruppo di trattamento intensivo rispetto ai 3.550 del gruppo con dosaggi usuali. Si aveva quindi un rischio minore di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con terapia aggressiva: -6,5 pazienti/1.000 all'anno (odds ratio 0,84, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 0,94).

Rispetto alla terapia a dosi moderate, nei pazienti in trattamento intensivo con statine il numero di pazienti da trattare per avere un nuovo caso di diabete/anno era 498, mentre i pazienti da trattare per prevenire un evento cardiaco/anno erano 155.

I benefici correlati a questa classe di farmaci superano i dubbi su questo rischio, tra l'altro relativamente basso e clinicamente poco rilevante, ma spunto per ricerche future.

1. JAMA 2011;305:2556-64. CDI ■■■



Rubrica Farmaci e bambini

a cura di **Michele Gangemi**,
pediatra di famiglia, Verona

Reazioni avverse in pediatria: si può fare di più

Sono stati pubblicati due articoli (di cui uno italiano) sulle reazioni avverse da farmaci in pediatria^{1,2} che sottolineano come l'utilizzo dei farmaci nei bambini abbia criticità particolari.

Gli otto studi prospettici esaminati nello studio italiano¹ segnalano un'incidenza di reazioni avverse in ambito territoriale pari all'1% (limiti di confidenza al 95% da 0,3 a 1,7) e nel bambino ospedalizzato del 10,9% (limiti di confidenza al 95% da 4,8 a 17) con un tasso di accessi ospedalieri per reazione avversa dell'1,8% (limiti di confidenza al 95% da 0,4 a 3,2). Gli antibiotici sono i farmaci più spesso responsabili di reazioni avverse e la pelle e il sistema gastrointestinale sono gli apparati più coinvolti.

Il secondo studio, svedese,² si basa sul database Vigibase dell'OMS e descrive le caratteristiche specifiche per le reazioni avverse nei bambini e nei vari sottogruppi d'età rispetto all'adulto. Le reazioni avverse che differenziano i bambini rispetto agli adulti sono legate in particolare ai farmaci per l'apparato respiratorio (11% rispetto a 5%), ai dermatologici (12 rispetto a 7%) e agli antibiotici (33% rispetto a 15%) che, come nello studio precedente, sono stati i farmaci più responsabili di reazioni avverse nei bambini. Anche in questo lavoro c'è un'alta percentuale di reazioni a carico della pelle (35% di tutte le reazioni avverse nei bambini rispetto al 23% dell'adulto). Mettendo a confronto due quinquenni (1995-1999 rispetto a 2005-2009) le segnalazioni sono in aumento, in particolare quelle correlate a errori terapeutici nei più giovani (bambini di età tra i 28 giorni e i 23 mesi) e quelle relative ai farmaci per l'ADHD.

In Italia la prescrizione di antibiotici in età pediatrica (e non solo) è più elevata rispetto ad altre realtà (per esempio i paesi del

Nord Europa).^{3,4,5} Oltre alle quantità complessive, viene prescritto un maggior numero di molecole, privilegiando cefalosporine e macrolidi, soprattutto di ultima generazione e di maggior costo, a scapito delle penicilline.³ L'appropriatezza prescrittiva di questa classe di farmaci è ben lontana dall'essere raggiunta in Italia³ e l'utilizzo di farmaci impropri espone il bambino a rischi. Questo dato è uno spunto importante per cercare di razionalizzare la terapia antibiotica in pediatria in ambito ospedaliero e territoriale. In Italia trovano ancora spazio numerosi antibiotici che non sono la prima scelta per le patologie per cui sono prescritti. L'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza terapeutica restano i veri obiettivi da perseguire. Che cosa si può fare in pratica al riguardo?

- Segnalare le reazioni avverse, in particolare dei farmaci di recente introduzione sul mercato.
- Prestare maggiore attenzione all'appropriatezza prescrittiva che potrebbe, peraltro, rappresentare un'importante occasione di audit, se monitorata.
- Promuovere studi prospettici internazionali sulla safety.
- Coinvolgere attivamente i genitori nelle segnalazioni.

Michele Gangemi
pediatra di famiglia

Bibliografia

1. Arch Dis Child 2009;94:724-8. CDI □□□
2. Drug Saf 2011;34:415-28. CDI □□□
3. Dialogo sui farmaci 2010;4:156-9.
4. <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=3284>
5. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:1099-106. CDI NS



Ernesta pende da un lato

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

Nel settembre 2010 Ernesta, 47 anni, viene ospedalizzata, a causa di una grave riacutizzazione psicotica con una diagnosi di schizofrenia disorganizzata, disturbo ossessivo-compulsivo, moderato ritardo mentale, epilessia generalizzata e incontinenza fecale.

Al momento del ricovero, la donna è in trattamento farmacologico con ziprasidone (160 mg/die), sodio valproato (1.500 mg/die), clonazepam (6 mg/die) e loperamide cloridrato (2 mg/die). A causa della persistenza dei sintomi psicotici viene somministrata quetiapina (800 mg/die) e sospeso lo ziprasidone.

In seguito alla comparsa di tremori distali agli arti superiori, viene iniziata anche una terapia con biperidene (4 mg/die).

Un mese dopo, a causa del peggioramento della sintomatologia ossessivo-compulsiva, la donna viene trattata con sertralina (100 mg/die), in seguito aumentata a 200 mg/die.

Cinque giorni dopo l'aumento della dose di sertralina, compaiono alcuni sintomi riconducibili a una sindrome di Pisa: la donna ha una flessione del tronco verso un lato e mantiene una postura inclinata da quel lato. Nelle analisi esplorative dei dati raccolti con la scala di Simpson-Angus per la valutazione dei sintomi extrapiramidali,¹ emerge un punteggio di 28. La sertralina viene immediatamente sospesa e la dose giornaliera di quetiapina rapidamente ridotta a 400 mg/die. Le condizioni di Ernesta migliorano notevolmente, infatti dopo 20 giorni una rivalutazione con la stessa batteria di test porta a un punteggio di 6.

In base all'algoritmo di Naranjo il nesso causale tra i farmaci sospetti (quetiapina e sertralina) e la reazione osservata è risultato "possibile".



Una sindrome extrapiramidale

Il caso segnalato è relativo all'insorgenza della sindrome di Pisa in una donna di 47 anni con gravi disturbi organici delle funzioni cerebrali, insorta durante il trattamento con sertralina e quetiapina e scomparsa in seguito alla sospensione dell'inibitore della ricaptazione della serotonina.

La sindrome di Pisa, o pleurotono, è un disturbo extrapiramidale raro, caratterizzato dalla flessione e dalla rotazione del tronco verso un lato oltre che dal mantenimento di una postura inclinata lateralmente. Questa particolare distonia è stata associata all'uso degli antipsicotici, sia tipici sia atipici. Costituiscono fattori di rischio per questa anomalia posturale il sesso femminile, l'età avanzata e i cambiamenti organici cerebrali.²

Nessun caso relativo all'insorgenza di sindrome di Pisa da sertralina è stato finora riportato in letteratura. Sono invece presenti due casi associati a somministrazione di quetiapina.^{3,4} Il caso clinico sopra descritto è quindi il primo in cui la sertralina è implicata nell'insorgenza della sindrome di Pisa. A supporto dell'ipotesi sono il profilo temporale, le caratteristiche cliniche e la risoluzione completa della reazione avversa dopo la sospensione della sertralina e la riduzione del dosaggio della quetiapina.

I dati clinici non consentono di definire con assoluta certezza se la sertralina in monoterapia o la sua associazione con quetiapina sia stata responsabile dell'insorgenza dell'evento avverso osservato, anche se la sua sospensione è stata sufficiente per determinarne la remissione.

Il meccanismo farmacologico alla base di tale evento può

essere riconducibile al fatto che entrambi i farmaci sono in grado di provocare uno squilibrio tra il tono dopaminergico e quello colinergico provocando il noto corteo di effetti collaterali extrapiramidali alla base della sindrome di Pisa. La quetiapina a dosaggio terapeutico determina la riduzione della neurotrasmissione della dopamina, mediata dai recettori D2; la sertralina inibendo la ricaptazione della 5-idrossitriptamina ne aumenta l'attività e concorre all'inibizione dei neuroni dopaminergici a livello sia nigrostriatale sia tubero-infundibolare, causando sintomi extrapiramidali.^{5,6}

Questo caso mostra come la sertralina giochi un ruolo nell'insorgenza della sindrome di Pisa e che è necessaria una maggiore attenzione nei pazienti in politerapia con farmaci che modulano la neurotrasmissione.

Valentina Perrone, Stefania Antoniazzi, Carla Carnovale, Emilio Clementi e Sonia Radice

Unità Operativa Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

Bibliografia

1. Acta Psych Scand 1970;212:11-9. **CDI NS**
2. CNS Drugs 2002;16:165-74. **CDI NS**
3. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33:1286-7. **CDI NS**
4. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:645-6. **CDI NS**
5. Goldstein J, Greg C, et al. American Psychiatric Association's 160th Annual Meeting, 2007, San Diego.
6. CNS Drugs 2000;14:367-79. **CDI NS**



>> segue da pagina 1

lo nucleotide, che nella letteratura scientifica internazionale vengono identificati con la sigla SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms).

I polimorfismi a singolo nucleotide possono influenzare la quantità o la qualità del prodotto di un determinato gene, cioè della proteina da esso codificata. Per esempio, uno SNP nella regione codificante di un gene può causare la sostituzione di un aminoacido nella relativa proteina. Se la proteina fosse un enzima responsabile del metabolismo epatico di alcuni farmaci, potrebbe metabolizzarli meglio o peggio oppure, se fosse un recettore, potrebbe legare meglio o peggio un determinato farmaco.

I geni che determinano la risposta ai farmaci possono essere distinti in due grandi classi: i geni codificanti per il bersaglio terapeutico primario, come per esempio recettori, canali ionici o enzimi e i geni codificanti per proteine coinvolte nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione del farmaco. I polimorfismi a carico dei diversi membri della famiglia del citocromo P450 (CYP450), responsabili del metabolismo di numerosi farmaci, sono quelli maggiormente studiati sia a livello molecolare, valutandone gli effetti sulla funzionalità enzimatica, sia a livello clinico, valutandone l'impatto sulla risposta terapeutica. Per esempio è stata dimostrata l'esistenza di varianti alleliche del CYP2C9 (note come CYP2C9*2 e CYP2C9*3) che codificano per enzimi con una ridotta funzionalità. In soggetti portatori di queste varianti, e in particolare modo negli omozigoti, la somministrazione di dosi standard di warfarin è più spesso accompagnata da emorragie, soprattutto del tratto gastroenterico. La frequenza degli alleli CYP2C9*2 e CYP2C9*3 è rispettivamente dell'8-13% e del 6-9% tra i Caucasi, e questo ha indotto le autorità regolatorie europea e statunitense a chiedere la segnalazione in scheda tecnica del ruolo di queste varianti nella risposta terapeutica al warfarin e ad approvare l'uso del test genetico per identificare preventivamente i portatori di queste varianti alleliche.

In alcuni casi i farmaci sono introdotti nell'organismo come profarmaci, cioè come molecole inattive che richiedono di essere metabolizzate in forma attiva proprio da alcuni enzimi della famiglia del citocromo P450. Nel caso dei profarmaci le conseguenze terapeutiche dei polimorfismi sono opposte a quelle osservate con i farmaci. Il clopidogrel per esempio è un profarmaco che dopo somministrazione orale viene rapidamente inattivato all'85% a livello epatico per l'azione di esterasi. Il restante 15% deve subire due fasi di reazioni di attivazione nelle quali giocano un ruolo fondamentale diversi citocromi P, con particolare riferimento al CYP2C19. Numerosi studi clinici hanno mostrato che i portatori di varianti non funzionanti di questo enzima possiedono una ridotta concentrazione plasmatica di metabolita attivo, hanno una maggiore reattività piastrinica e vanno incontro più spesso e in maniera statisticamente significativa a eventi cardiovascolari, quali la morte, l'infarto e l'ictus.

I progressi della farmacogenetica stanno lentamente modificando i criteri di appropriatezza terapeutica, dimostrando, accanto alle altre variabili note, il ruolo fondamentale dell'assetto genotipico del paziente. I vantaggi delle applicazioni cliniche della farmacogenetica sono evidenti: una migliore qualità dell'intervento terapeutico, con una scelta più razionale della dose, un uso più sicuro dei farmaci da parte del medico, che potrà richiedere la genotipizzazione del paziente in relazione a determinati trattamenti terapeutici così come oggi richiede i comuni esami del sangue, una ricerca più razionale e motivata per sviluppare strategie terapeutiche alternative al fine di curare i soggetti che non possono assumere uno specifico principio attivo, e infine un risparmio di denaro dovuto all'eliminazione di terapie inefficaci e di ricoveri causati dagli effetti avversi dei farmaci.

Bibliografia

Curr Pharm Des 2010;16:204-19. **CDI NS**
N Engl J Med 2011;364:1144-53. **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. 66, settembre 2011
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/Pediatrati 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:** Tipografia Milani srl, 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, Polidivisione "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.