

FOCUS

farmacovigilanza

► LUGLIO 2012 ◀



Sesso-genere e reazioni avverse da farmaci

Flavia Franconi

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari

Santuccio Carmela, Simona Montilla, AIFA

Le differenze sesso-genere specifiche (preferiamo usare il termine sesso-genere come discusso altrove¹) coinvolgono la farmacocinetica e la farmacodinamica² e riguardano tutti gli xenobiotici,¹ riflettendosi sulle interazioni tra farmaci e rimedi botanici, tra farmaci e cibo, eccetera. Storicamente, le donne sono state poco arruolate negli studi clinici e ciò vale anche per gli animali di sesso femminile negli studi preclinici,² oppure nel caso di arruolamento delle donne il disegno sperimentale non era spesso adatto a individuare le differenze sesso-genere. Ciononostante, durante lo sviluppo dei farmaci sono state individuate numerose differenze di questo tipo, comunque trascurate o insufficientemente considerate. Di conseguenza, i dati raccolti nell'uomo sono stati applicati alla donna, producendo una minore disponibilità di terapie appropriate per la donna.² Il sesso-genere femminile è, infatti, caratterizzato da una maggior incidenza e gravità di reazioni avverse da farmaci.²

Reazioni avverse da farmaco

Le donne sono più esposte (circa 1,7 volte) alle reazioni avverse da farmaco rispetto agli uomini.² In Italia i dati della Rete nazionale di farmacovigilanza mostrano una maggiore numerosità (59% nel 2011) delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaco nei soggetti di sesso femminile (Figura 1) in tutte le fasce di età e già dal secondo anno di vita (Tabella 1).

Anche rispetto alle classi sistemico organiche, a eccezione delle reazioni avverse renali e urinarie, che sono più frequenti negli uomini, è riportata una maggiore numerosità di reazioni nelle donne.

L'esclusiva esposizione a prodotti specifici come i vaccini HPV, per i quali, come per tutti i vaccini, è richiesta la segnalazione di qualsiasi reazione avversa, anche se attesa e

Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse per genere e anno di inserimento nella Rete nazionale di farmacovigilanza

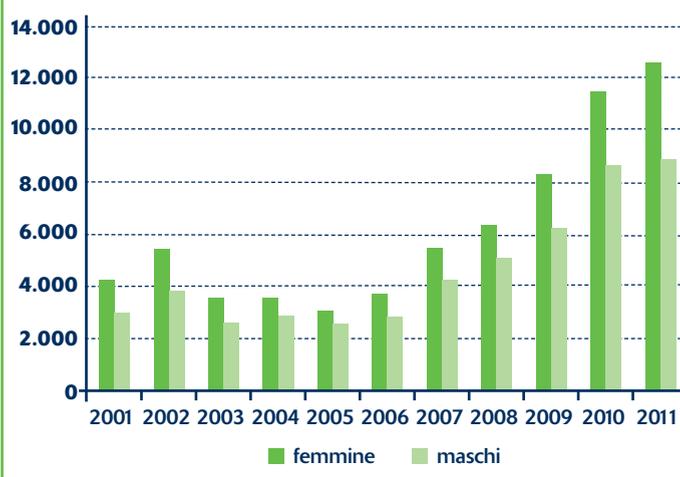


Tabella 1 - Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse per genere ed età, anno 2011

Fascia di età	Femmine	Maschi	Totale	%
meno di 1 mese	4	9	13	0,1
da 1 mese a meno di 2 anni	570	654	1.224	5,7
da 2 a 11 anni	1.793	621	2.414	11,2
da 12 a 17 anni	562	194	756	3,5
da 18 a 64 anni	5.459	3.752	9.211	42,9
da 65 anni in poi	4.206	3.646	7.852	36,6
totale	12.594	8.876	21.470	100,0
%	(58,7%)	(41,3%)		

non grave, potrebbe spiegare la minore percentuale di casi gravi riportata nella Rete nazionale di farmacovigilanza nel sesso femminile 28% rispetto a quello maschile 34%. Dati della letteratura non confermano questo rilievo sulla gravità delle reazioni avverse, indicando anche un maggior numero di ricoveri per le donne rispetto agli uomini.^{3,4}

Differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche

La diversa dimensione e composizione corporea, il diverso assorbimento, il differente metabolismo di fase 1 e 2 e la diversa eliminazione sono alla base delle differenze farmacocinetiche. Nonostante ciò, la correzione del regime terapeutico

>>> segue a pagina 8

Sommario

- 2 Le ultimissime norme per la farmacovigilanza
- 3 Torna alla ribalta il litio
- 4 Tutto sulla fotosensibilità da farmaci
- 5 Troppe erbe per chi ha un tumore



La nuova normativa di farmacovigilanza

Le nuove disposizioni di legge in tema di sicurezza dei medicinali promettono di cambiare significativamente la farmacovigilanza

Aluglio 2012 sono entrate in vigore due nuove disposizioni in tema di sicurezza dei medicinali, dopo più di 10 anni dall'ultima normativa europea in materia di farmacovigilanza. Precisamente, il 2 luglio è entrato in vigore il Regolamento (UE) n. 1235/2010, che modifica il Regolamento CE n. 726/2004 e che si applicherà ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata e il 21 luglio quanto previsto dalla Direttiva n. 2010/84/UE, che modifica la Direttiva n. 2001/83/CE, e che si applicherà ai medicinali autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata.

Con l'entrata in vigore delle nuove disposizioni sarà rafforzato in modo sostanziale il quadro giuridico per la sorveglianza dei medicinali, con regole volte a rafforzare le possibilità di identificazione del segnale e rendere più veloce l'iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali.

Gli obiettivi strategici generali del nuovo Regolamento e della nuova Direttiva sono in linea con gli obiettivi generali della normativa dell'UE in campo farmaceutico e la loro finalità è soprattutto quella di tutelare maggiormente la salute dei cittadini dell'Unione Europea e garantire il corretto funzionamento del mercato interno dei medicinali per uso umano.

Recenti casi di farmacovigilanza nell'Unione europea, in particolare il cosiddetto "caso Mediator" (vedi *Focus* marzo 2011), hanno fatto rilevare alcune lacune del sistema di farmacovigilanza in vigore, evidenziando l'esigenza di un suo miglioramento. Le nuove disposizioni normative mirano, quindi, a colmare tali lacune al fine di garantire una maggiore trasparenza, rapidità ed efficacia della circolazione delle informazioni sulle reazioni avverse da farmaco e a stabilire chi (tra titolari delle autorizzazioni all'immissione

in commercio-AIC, Stati membri, personale sanitario, eccetera) è "tenuto" a fare "che cosa".

Inoltre la normativa prevede una razionalizzazione del lavoro da eseguire e delle risorse da impiegare per farlo. Infatti viene potenziato il cosiddetto "lavoro condiviso", effettuato da uno Stato membro e messo a disposizione di tutti gli altri. Attualmente, per esempio, a ogni Stato membro sono affidate le valutazioni di sicurezza di molecole diverse per poi dividerne le risultanze finali.

Molti sono i cambiamenti da mettere in atto, tra quelli più significativi riportiamo:

- 1)** La modifica della definizione di reazione avversa da farmaco: alle Autorità competenti dovranno essere segnalati non più solo gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale utilizzato conformemente alle condizioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), ma anche quelli derivanti dall'uso al di fuori di tali condizioni (per esempio uso *off label*, sovradosaggio, errori terapeutici, eccetera), nonché le reazioni avverse associate all'esposizione al medicinale per motivi professionali.
- 2)** Il maggiore coinvolgimento nella farmacovigilanza dei pazienti e dei cittadini, che potranno inviare le segnalazioni di sospette reazioni avverse o in formato cartaceo al responsabile della farmacovigilanza della ASL/struttura sanitaria di appartenenza o direttamente, per via elettronica, al portale dell'AIFA, per poi essere inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza. Successivamente, tutte le segnalazioni della Rete, indipendentemente dalla loro fonte, saranno trasmesse alla banca dati Eudravigilance dell'Agenzia europea dei medicinali con una tempistica ben definita: entro 15 giorni quelle contenenti reazioni avverse gravi ed entro 90 giorni tutte le altre.
- 3)** Il rafforzamento della banca dati Eudravigilance in cui vengono raccolte le segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da tutti gli Stati membri europei. L'Eudravigilance è, infatti, destinata a diventare la principale fonte di informazio-

ni di farmacovigilanza. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, le Autorità competenti nazionali e l'EMA dovranno costantemente monitorare i dati della banca dati Eudravigilance per determinare se ci siano nuovi rischi o se i rischi siano cambiati e se, quindi, il relativo rapporto beneficio/rischio ne risulti modificato. Essi dovranno convalidare e confermare i segnali, secondo il caso, sulla base dell'esame delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, dei dati aggregati provenienti dai sistemi di sorveglianza attiva o da studi, pubblicazioni o altre fonti. In linea generale saranno definiti i requisiti comuni per il processo di gestione dei segnali in modo che la loro identificazione segua una metodologia e una tempistica comune e ben definita.

- 4)** La maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale dell'AIFA o, se necessario, attraverso altri mezzi di informazione al pubblico. Sul suo portale l'AIFA metterà a disposizione del pubblico le seguenti informazioni e documenti:
 - a) rapporti di valutazione sui medicinali autorizzati, unitamente a una loro sintesi;
 - b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi;
 - c) riassunti dei piani di gestione del rischio;
 - d) elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 1235/2010;
 - e) informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli per l'inserimento dei dati via web.
- 5)** L'obbligo di "monitoraggio addizionale" per i medicinali contenuti nell'apposito elenco tenuto dall'EMA. In particolare si tratta dei medicinali che contengono nuove sostanze attive, i biologici e biosimilari, quelli la cui autorizzazione è stata subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze



eccezionali e quelli soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC. Gli stampati di questi medicinali dovranno riportare che essi sono soggetti a un monitoraggio addizionale e riporteranno anche un simbolo nero per la loro facile identificazione.

6) La possibilità di imporre ai titolari di AIC, al momento della concessione della stessa o successivamente, di

condurre ulteriori studi sulla sicurezza e/o sull'efficacia del farmaco (rispettivamente denominati studi PASS e/o PAES).

7) L'istituzione all'interno dell'EMA del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) che sarà composto da membri nominati dagli Stati membri e dalla Commissione e

che si occuperà di tutto ciò che riguarda la sicurezza dei medicinali. Per realizzare quanto previsto dalla nuova normativa occorre, però, che tutti gli attori coinvolti contribuiscano pienamente alla sua attuazione, fornendo a tutti i potenziali interessati le informazioni di sicurezza correlate all'uso dei medicinali.

Fernanda Ferrazin
AIFA

Profilo di sicurezza e tossicità del litio

Il litio, un poco dimenticato negli ultimi anni per il profilo di sicurezza critico, si ripropone in primo piano dopo la rivalutazione di tutti i dati

Il litio è la terapia più efficace nel trattamento a lungo termine del disturbo bipolare, proteggendo contro la depressione e la mania, con riduzione del rischio di suicidio e mortalità a breve termine.¹⁻³ Il suo utilizzo è diminuito rispetto al passato⁴ a causa del profilo di sicurezza critico (danni renali, disfunzioni endocrine e rischio di teratogenicità) e della presenza di valide alternative terapeutiche.

Che cosa dice la letteratura

Una recente rassegna⁴ ha valutato le evidenze disponibili sulla tollerabilità del litio in pazienti con disturbi dell'umore mediante la raccolta e l'analisi di 385 tra studi clinici e osservazionali. Dai risultati emerge che il litio determina un aumento del rischio di insufficienza renale e di ipotiroidismo ($p=0,001$). Inoltre, esso viene associato a un incremento del 10% dei livelli sierici sia di calcio sia di ormone paratiroideo ($p=0,009$ e $p<0,0001$, rispettivamente). Infine, nei pazienti trattati con litio si registra un aumento del peso corporeo maggiore rispetto a quanto osservato col placebo ($>7\%$, $p=0,002$) ma non con l'olanzapina ($p<0,0001$). Dall'analisi dei dati non emerge un rischio significativo di malformazioni congenite, alopecia e problemi cutanei.

Discussione

La revisione si basa prevalentemente

su dati di tipo osservazionale, con conseguenti limiti intrinseci che impongono cautela nella interpretazione dei risultati (diverso disegno degli studi analizzati, mancanza di informazioni chiave come il tempo di insorgenza dei sintomi dall'inizio del trattamento con il litio e la sua concentrazione plasmatica ai diversi dosaggi). Nonostante ciò, la rassegna fornisce importanti informazioni per i clinici, identificando aspetti che meriterebbero ulteriori approfondimenti (danni renali, disfunzione tiroidea e paratiroidea, aumento ponderale e sospetto di teratogenicità).

Raccomandazioni per i medici

Donne in età fertile

Prima di iniziare una terapia a base di litio, è opportuno che le pazienti vengano informate sulle reazioni avverse e sul rischio potenziale di malformazioni congenite, valutando il bilancio tra i potenziali rischi per il feto e i disturbi dell'umore della madre. Le evidenze sulla teratogenicità del litio sono deboli, ma è preferibile evitarne l'uso.

Funzione renale

Il coinvolgimento del litio nel meccanismo fisiopatologico alla base dell'alterazione della funzione renale non è completamente noto anche a causa di diversi fattori di confondimento (età, sesso, farmaci concomitanti, diabete e disturbi cardiovascolari). Poiché il rischio assoluto di insufficienza renale è basso, potrebbe essere sufficiente un controllo annuale in assenza di ragioni cliniche che richiederebbero un monitoraggio frequente. Il principale sintomo è la po-

liuria, aspetto che può limitare l'aderenza dei pazienti al trattamento ma è reversibile in caso di sospensione del litio.⁵⁻⁶

Tiroide

Il tasso di ipotiroidismo è risultato sei volte superiore nei trattati con il litio; i soggetti spesso sono asintomatici e la diagnosi si basa esclusivamente su parametri biochimici. Non si dispone di evidenze che mostrino un ritorno della funzionalità tiroidea alla normalità in caso di interruzione del trattamento. Qualora compaia ipotiroidismo, i disturbi dell'umore possono peggiorare per cui è fondamentale ripristinare i parametri tiroidei dopo una attenta diagnosi differenziale.⁷

Livelli di calcio

L'inattivazione da parte del litio dei recettori del calcio e l'interferenza con il sistema dei secondi messaggeri intracellulari portano a un aumento del calcio e dell'ormone paratiroideo nel sangue. Sebbene le linee guida non raccomandino un monitoraggio del calcio, sarebbe opportuno verificare frequentemente tale parametro soprattutto in presenza di sintomi riconducibili all'iperparatiroidismo.⁸⁻⁹ Infine, si suggerisce di controllare la funzionalità tiroidea e paratiroidea almeno ogni 12 mesi, aumentando la frequenza dei controlli in caso di storia familiare di patologie endocrine.

In generale, si raccomanda di verificare periodicamente la comparsa di reazioni avverse (inclusi disturbi della cute, dei capelli e del peso corporeo) e di ripetere gli esami del sangue in caso di improvviso cambiamento dell'umore.



Conclusioni

Il litio è stato per molto tempo il trattamento di prima scelta per il disturbo bipolare, tuttavia il suo uso è diminuito negli anni sia a causa del suo basso profilo di sicurezza sia per l'avvento di nuovi farmaci ritenuti più sicuri. Tuttavia, le evidenze accumulate negli anni hanno, da un lato, ribadito i dati di efficacia del litio e caratterizzato meglio alcuni rischi legati al suo utilizzo, dall'altro, reso con-

sapevoli che le alternative terapeutiche presentano dei rischi di tossicità altrettanto importanti (si pensi per esempio alla sindrome metabolica da olanzapina¹⁰); ciò ripropone il litio tra le opzioni terapeutiche di prima scelta per il disturbo bipolare.

Elena Buccellato, Domenico Motola
CReVIF
Dipartimento di Farmacologia
Università di Bologna

Bibliografia

1. Am J Psychiatry 2004;161:217-22. CDI ■□□
2. Lancet 2010;375:385-95. CDI ■■□
3. Am J Psychiatry 2005;162:1805-19. CDI □□□
4. Lancet 2012;379:721-8. CDI □□□
5. BMC Public Health 2008;8:117-25. CDI □□□
6. Acta Psychiatr Scand 1985;72:451-63. CDI NS
7. Ann Rev Med 1995;46:37-46. CDI NS
8. Eur J Endocrinol 2009;160:317-23. CDI □□□
9. NICE 2006:1-31.
10. Lancet 2012;379:690-2. CDI ■■□

Fotosensibilità da farmaci

Fototossicità e fotoallergia sono i due meccanismi che possono scatenare una fotodermatite indotta da farmaco

Negli ultimi anni si sta registrando un incremento dell'incidenza di reazioni di fotosensibilità dovute a farmaci sistemici o topici, profumi, cosmetici o piante medicinali.^{1,2,3} A ciò si aggiungono anche la riduzione dello strato di ozono con conseguente incremento delle radiazioni UV, l'incremento dell'uso delle lampade abbronzanti e la sensibilità individuale ai raggi ultravioletti che dipende da svariati fattori genetici, quali per esempio la cheratinizzazione anormale della pelle, i disturbi metabolici e le anomalie nella pigmentazione o riparazione del DNA.^{1,2,4}

Le reazioni avverse da farmaco da fotosensibilità vengono classificate come fotodermatiti primarie, ossia reazioni esagerate a dosi solitamente innocue di radiazioni nel range dell'ultravioletto e del visibile.^{2,5,6} La maggior parte dei farmaci fotosensibilizzanti presenta uno spettro d'azione che generalmente si trova nel range degli UVA (320-400 nm) e a volte degli UVB (290-320 nm).^{5,6} I disturbi da fotosensibilità si verificano solitamente nelle zone esposte al sole, compreso il viso, il collo, le mani e gli avambracci, con l'eccezione del cuoio capelluto, nella zona retroauricolare e periorbitale e nell'area sotto il mento.⁶ In alcuni casi la reazione può estendersi a tutto il corpo.^{2,3} Le reazioni di fotosensibilizzazione solitamente so-

Tabella 1 - Differenze tra le reazioni fototossiche e fotoallergiche^{5,8}

	Reazione fototossica	Reazione fotoallergica
Incidenza	Alta (le più comuni)	Bassa (le meno comuni)
Quantità di sostanza fotosensibilizzante	Abbondante	Poca
Dose dipendenza	Sì	No
Necessità di una precedente esposizione	No	Sì
Meccanismo d'azione	Reazione non immune, la luce reagendo con alcune componenti dei farmaci produce delle sostanze chimiche tossiche per le membrane cellulari o per il DNA	Reazione immunologica cellulo-mediata (tipo IV) dovuta all'attivazione da parte della luce di sostanze chimiche contenute nei farmaci
Tempo di esposizione	Da minuti a ore	24-72 ore
Distribuzione	Solamente nella parte della pelle esposta al sole	Nella parte della pelle esposta al sole, può diffondersi a zone non esposte
Aspetto clinico	Esagerata scottatura	Dermatite da contatto
Istopatologia	Necrosi epidermica	Spongiosi epidermica, infiammazione del derma
Pigmentazione alterata	Comune	Non comune

no simili a un'intensa scottatura solare (comparsa di eritema, edema, papule, reazioni orticarioidi con eventuale formazione di vescicole), che a sua volta viene considerata una risposta patologica normale all'esposizione solare.^{2,3} La diagnosi si basa principalmente sull'area della pelle danneggiata e su un'analisi accurata della storia clinica, ossia sul tempo di manifestazione del sintomo in relazione all'esposizione agli UV.⁴ I farmaci somministrati possono sca-

tenere una fotodermatite farmaco-indotta attraverso due principali meccanismi: la fototossicità o la fotoallergia (Tabella 1).¹⁻⁵ Se l'eruzione è diffusa è molto probabile che sia avvenuta un'esposizione a una sostanza fotosensibilizzante assunta per via sistemica, mentre se è localizzata si tratta presumibilmente di una reazione di un fotosensibilizzante topico.⁶ Non sempre è possibile distinguere chiaramente se una reazione è di tipo fototossico o fotoallergico e uno stesso farma-

Tabella 2 - Elenco dei principali farmaci per categoria terapeutica che possono indurre reazioni fototossiche e fotoallergiche^{1-3,6}

Gruppo terapeutico	Farmaci	Reazione fototossica	Reazione fotoallergica
Contraccettivi orali	es. etinilestradiolo + gestodene, etinilestradiolo + desogestrel	No	Sì
Farmaci cardiovascolari	Diltiazem	Sì	No
	Amiodarone	Sì	No
Diuretici	Furosemide	Sì	No
	Idroclorotiazide	Sì	Sì
FANS	Ketoprofene	Sì	Sì
	Naproxene	Sì	No
	Celecoxib	No	Sì
	Salicilati	No	Sì
Neurolettici	Imipramina	Sì	No
	Fenotiazine	Sì	Sì
Antimicrobici	Tetraciline	Sì	No
	Chinolonici	Sì	Sì
	Sulfonamide	Sì	No
Antifungini	Voriconazolo	Sì	No
	Ketoconazolo	Sì	Sì
	Itraconazolo	Sì	Sì
	Griseofulvina	Sì	Sì
Ipoglicemizzanti orali	Sulfoniluree (glipizide)	Sì	Sì
Retinoidi	Isotretinoina	Sì	No
Farmaci citotossici	Fluorouracile, Vinblastina	nd	nd
	Dacarbazina, Procarbazina	nd	nd
	Metotrexato	nd	nd

co può rendersi responsabile di entrambe le reazioni.² Talvolta le proprietà fotosensibilizzanti di alcuni farmaci sono utilizzate per trattare patologie della cute, degli occhi o neoplastiche.^{4,5}

I principali farmaci fotosensibilizzanti sono: le tetraciline, i chinolonici, l'amiodarone, le fenotiazine, il metotrexato, i FANS, la sulfonamide, i diuretici e gli ipoglicemizzanti.² Nella Tabella 2 si riportano i farmaci maggiormente coinvolti.^{1-3,6} I FANS per uso topico rap-

presentano una categoria di particolare interesse, soprattutto alla luce della pubblicazione della "Nota informativa importante" dell'AIFA dell'aprile del 2011⁷ sull'uso di ketoprofene per via topica² ed eventi avversi di ipersensibilità e fotosensibilizzazione.^{2,7}

La Rete nazionale di farmacovigilanza al 31/12/2011 conteneva 388 schede di segnalazione di fotosensibilità da farmaci, 76 di queste classificate come fotoallergiche (Tabella 3).

Il trattamento delle fotodermatiti far-

maco-indotte prevede innanzitutto l'identificazione e l'eliminazione dell'agente scatenante, in seguito l'utilizzo di trattamenti sintomatici, corticosteroidi topici, antistaminici, antibiotici topici per prevenire le infezioni se la pelle viene danneggiata e, nei casi gravi, corticosteroidi sistemici.^{3,8} Per evitare, invece, che si manifestino le reazioni di fotosensibilità sarebbe indispensabile non esporsi alla luce solare diretta (anche quando il cielo è velato), compreso il solarium durante il trattamento, oppure sostituire il farmaco con uno non fotosensibilizzante o addirittura sospenderlo.¹⁻³ Se ciò non fosse possibile, occorre proteggere le parti trattate dal sole, indossare abiti molto coprenti e cappelli a tese larghe, utilizzare creme con filtri protettivi solari (SPF 30+, 50+) per le aree del corpo che rimangono ugualmente esposte, indossare occhiali da sole con filtri per UV.¹⁻³ Infine, se il farmaco è in una formulazione topica occorre lavarsi accuratamente e in maniera prolungata le mani dopo ogni uso.^{3,7}

Nonostante si parli di un aumento dell'incidenza delle reazioni di fotosensibilizzazione, attualmente non è ancora possibile stimare la reale incidenza.⁸ Da una parte probabilmente i medici e i dermatologi classificano tali reazioni come dermatiti da contatto o eczemi, e dall'altra i cittadini non segnalano ai medici le reazioni avverse perché le considerano come delle semplici scottature.⁸ Ciò che ne deriva è una limitata pubblicazione di articoli e/o rassegne.³ E' quindi importante che i segnalatori pongano attenzione anche su questa tipologia di reazioni, soprattutto ora che è iniziata la stagione estiva.

Paola D'Incau
farmacista, Feltre (Belluno)
Sibilla Opri

Servizio di Farmacologia, AOUI, Verona

Tabella 3 - Dati della Rete nazionale di farmacovigilanza

Reazione avversa a farmaci (N. totale)	N. femmine (%)	Età (N. schede)	N. gravi (%); N. non gravi (%); N. nd (%)	Farmaci più sospettati (N. schede)
Fotosensibilità: reazione (312)	152 (49%)	1-16 anni (6)	49 (16%)	ketoprofene (76)
		18-65 anni (196)	115 (37%)	lomefloxacina (40)
		>65 anni (110)	148 (47%)	amiodarone (17) diclofenac (8) levofloxacina (8)
Fotoallergia (76)	41 (54%)	0-16 anni (3)	10 (13%)	ketoprofene (18)
		18-65 anni (50)	14 (18%)	lomefloxacina (11)
		>65 anni (23)	52 (69%)	piroxicam (3)

Bibliografia

1. Cutan Ocul Toxicol 2012;17:1-10. **CDI** □□□
2. ISF 2007;3. **CDI** □□□
3. Drug Saf 2002;25:345-72. **CDI** □□□
4. Prescrire Int 2009;18:208-11. **CDI** □□□
5. Dtsch Arztebl Int 2011;108:135-41. **CDI** ■□□
6. Coll Antropol 2007;31:63-7. **CDI** NS
7. AIFA 2011, Nota informativa importante, www.agenziafarmaco.it
8. Expert Opin Drug Saf 2007;6:431-43. **CDI** NS



Rubrica Fitovigilanza

a cura di **Anita Conforti¹, Alfredo Vannacci²**
¹Centro FV Veneto, ²Centro FV Toscana

I preparati di erbe nell'oncologia

I dati della letteratura scientifica indicano un uso in costante aumento di medicine non convenzionali nei pazienti oncologici, con una prevalenza stimata tra il 37% e l'83% per l'utilizzo di queste terapie nel loro complesso e dal 13% al 63% per i preparati a base di erbe. I valori variano molto da paese a paese e anche per tipologia di malattia; è stato, per esempio, riportato che il 50% delle pazienti con neoplasie della mammella o ginecologiche assume rimedi a base di erbe, vitamine o altri supplementi durante il trattamento, con particolare riferimento ai prodotti della medicina tradizionale cinese.^{1,2} Sebbene la fitoterapia sia una modalità di trattamento che presenta meno effetti avversi rispetto alla farmacoterapia convenzionale, sono ben noti sia i rischi di tossicità diretta dei preparati vegetali, sia quelli di interazione con le terapie farmacologiche.

Una sottovalutazione dell'assunzione di prodotti vegetali da parte dei pazienti può indurre in errore l'oncologo di fronte a una reazione avversa da fitoterapici, portandolo, a volte, ad attribuire l'evento osservato alla tossicità del trattamento convenzionale o alla progressione della malattia.³

I prodotti a base di erbe più utilizzati nei pazienti oncologici sono il ginseng (*Panax ginseng*), il vischio (*Viscum album*), la miscela di erbe Essiac, il ginkgo (*Ginkgo biloba*), l'aglio (*Allium sativum*), l'astragalo (*Astragalus membranaceus*), il fungo cinese Ling Zhi (*Ganoderma lucidum*), la curcuma (*Curcuma longa*), la liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*), lo zenzero (*Zingiber officinale*), l'estratto di gramigna (*Agropyron repens*) e l'uva (*Vitis vinifera*). Per alcuni di questi prodotti sono disponibili prove di efficacia, mentre per altri l'uso si basa esclusivamente su conoscenze tradizionali.

Il marcato aumento nell'uso di rimedi erboristici può portare a potenziali interazioni, spesso purtroppo ancora difficili da prevedere a causa della generale mancanza di informazioni dettagliate sull'azione farmacologica di queste sostanze. In linea generale le interazioni si manifestano soprattutto a livello dell'assorbimento e del metabolismo, dato che la maggior parte dei farmaci antitumorali è substrato della glicoproteina P o di altri trasportatori e va incontro a metabolismo di fase I e/o II e anche molte sostanze di origine naturale sono in grado di indurre o inibire i medesimi enzimi e trasportatori.⁴

E' interessante notare che tali meccanismi di interazione sono oggi in studio anche con finalità positive: alcuni studi preclinici hanno infatti dimostrato che diversi fitoterapici potrebbero aumentare la sensibilità delle cellule tumorali ai farmaci chemioterapici, migliorando pertanto la risposta del tumore alla terapia. In alcuni casi ciò è suffragato da studi clinici randomizzati e da metanalisi e revisioni della letteratura, come per esempio per l'*Astragalus membranaceus* nelle neoplasie

polmonari⁵ e per il *Ganoderma lucidum* in vari tipi di neoplasie⁶. Tale approccio avrebbe anche un possibile utilizzo per ridurre la tossicità della chemioterapia.

All'estremo opposto dello spettro, però, alcune erbe come iperico, aglio, ginkgo, echinacea, ginseng e kava sono state segnalate come causa di potenziali interazioni farmacocinetiche negative con farmaci antitumorali. Alcune di queste piante possono per esempio aumentare la tossicità dei chemioterapici, come è stato descritto per l'epatite da imatinib in un paziente che stava assumendo anche ginseng, un ben noto inibitore enzimatico del citocromo 3A4.⁷ In altri casi si può assistere invece a una riduzione di efficacia, come per esempio nel caso dell'iperico che si comporta da induttore dello stesso citocromo 3A4, o del tè verde che può ridurre l'efficacia clinica del bortezomib.⁸

La conoscenza e lo studio delle interazioni tra erbe e farmaci chemioterapici e dei loro meccanismi cellulari e molecolari si sono sviluppati solo recentemente e molte di esse sono pertanto ancora imprevedibili. Tenuto conto anche di questi fattori, i pochi dati di farmacologia oggi disponibili offrono una scarsa guida per la pratica clinica e non sono sufficienti per fornire raccomandazioni definite.

Sebbene alcune erbe abbiano mostrato una certa efficacia nel controllo di alcuni sintomi delle malattie neoplastiche (per esempio alcune formule tradizionali cinesi nel carcinoma rinofaringeo⁹) e altre abbiano un ruolo ben consolidato nel controllo degli effetti collaterali della chemioterapia (per esempio fatica per il ginseng, nausea per lo zenzero eccetera) il loro utilizzo non è certo scevro di effetti avversi e rischi di interazione. L'assunzione di questi prodotti da parte dei pazienti oncologici dovrebbe essere ridotta al minimo necessario, limitata alle indicazioni per le quali l'efficacia sia stata dimostrata e in nessun caso lasciata all'automedicazione. Gli oncologi dovrebbero sempre interrogare attivamente i loro pazienti per conoscere l'eventuale ricorso a integratori di origine vegetale e, qualora lo ritenessero necessario, ricorrere agli opportuni sistemi di fitovigilanza e farmacovigilanza per una valutazione dei rischi di interazione con la terapia.

Eugenia Gallo e Alfredo Vannacci

Unità di Farmacoepidemiologia,
farmacovigilanza e fitovigilanza,
Università degli Studi di Firenze,
Centro FV Toscana

Bibliografia

1. J Clin Oncol 2004;22:2489-503. **CDI** □□□
2. Curr Med Chem 2010;17:1635-78.
3. Support Care Cancer 2009;17:231-40. **CDI** □□□
4. Explore (NY) 2010;6:324-9. **CDI** NS
5. J Clin Oncol 2006;24:419-30.
6. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD007731
7. Ann Pharmacother 2010;44:926-8. **CDI** ■□□
8. Blood 2009;113:5695-6. **CDI** □□□
9. Cancer Invest 2009;27:334-44.



Lo stato confusionale di Camilla

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

Camilla è una donna diabetica e ipertesa di 76 anni con fibrillazione atriale permanente in trattamento cronico con tiroxina, ramipril, furosemide, glimepiride, bisoprololo, warfarin e pantoprazolo. Negli ultimi 2 anni la donna, a causa di una recidiva locoregionale di un cordoma sacrale, è stata sottoposta a un trattamento con due diversi inibitori della tirosin chinasi (dietro prescrizione da parte di un Istituto oncologico IRCCS): imatinib nel 2010 per alcuni mesi (sospeso a causa di un episodio di scompenso cardiaco) e lapatinib da gennaio ad aprile 2012. L'anamnesi di Camilla riporta un'epatopatia cronica cirrotica (descritta su lettera di dimissione chirurgica del 2003 per intervento di ulcera peptica perforata, con citata segnalazione ispettiva al tavolo operatorio).

Ad aprile 2012 Camilla sviluppa senza motivo apparente uno stato confusionale e a maggio viene ricoverata in Ospedale. Mentre la TC della testa non riporta alterazioni focali significative, l'EEG rileva una sofferenza encefalica diffusa compatibile con un'encefalopatia metabolica in assenza di cambiamenti recenti della terapia farmacologica cronica abituale, infezioni o altro evento clinico significativo come possibile causa favorente lo stato neurologico alterato.

Durante il periodo di ospedalizzazione la donna viene sottoposta a diversi esami diagnostici che rilevano: iperammoniemia (113 micromol/l, con valori normali da 29 a 60), marcatori sierologici HBV-HCV assenti, normalità di proteinemia totale, albuminemia, Na, K, Ca, ALT, AST, fosfatasi alcalina, gammaGT, piastrine, TSH, creatininemia e dei marcatori oncologici CEA, alfafetoproteina e CA 19-9. L'ecografia addominale infine rileva una iperecogenicità epatica, come da "pregressa epatopatia cronica" senza lesioni focali, né versamento libero, né altre alterazioni addominali. Con terapia a base di lattulosio orale 80 ml al giorno Camilla migliora progressivamente e a fine maggio viene dimessa con normalizzazione dell'ammoniemia e del tracciato EEG.

La concomitanza dell'epatopatia

Gli inibitori della tirosin chinasi sono una numerosa classe di farmaci efficaci nella terapia orale di svariate patologie neoplastiche, ematologiche e solide, usati con sempre maggior frequenza per la loro azione antiproliferativa. Questi farmaci, pur vantando una notevole efficacia, spesso si associano a eventi avversi che possono ridurre la *compliance* alla terapia.

I maggiori eventi avversi attribuibili a questa classe di farmaci sono riconducibili a tossicità gastrointestinale, cardiovascolare, ematologica e cutanea. Altri eventi avversi associati al trattamento con gli inibitori della tirosin chinasi comprendono ipotiroidismo, epatotossicità, affaticamento e osteonecrosi della mandibola.¹

In riferimento al caso di Camilla, la "confusione" è presente tra gli effetti indesiderati dell'imatinib, mentre per il lapatinib non è riportata e per entrambi non è descritta l'iperammoniemia come reazione avversa.^{2,3,4}

Imatinib e lapatinib, i due farmaci assunti dalla paziente, vengono eliminati per via epatica, soprattutto attraverso il sistema CYP3A4 e sono controindicati nell'insufficienza epatica per il rischio di grave epatotossicità.^{2,4} È verosimile che nel caso di Camilla, in un "terreno" di epatopatia cronica, peraltro non evidente biochimicamente né clinicamente al momento del ricovero, senza altri eventi clinici correlati a complicanze di epatopatia cronica precedenti lo stato confusionale, l'uso di lapatinib abbia favorito, nel corso di alcuni mesi, il precipitare di un'encefalopatia metabolica di origine epatica con marcata iperammoniemia. Il difetto di rimozione di ammonio potrebbe essere avvenuto per blocco enzimatico a vari livelli del ciclo epatico dell'urea (soprattutto carbamilfosfosintetasi, ornitiltranscarbamilasi e arginasi) che rappresenta la principale via di eliminazione dell'ammonio prodotto dai tessuti e dal tratto gastrointestinale a opera dei batteri e/o per blocco enzimatico a livello epatico, cerebrale e renale del ciclo dell'acido glutammico e glutamina (glutamina sintetasi e glutamato deidrogenasi).

Tutti gli inibitori della tirosin chinasi non dovrebbero essere usati nei pazienti con insufficienza epatica manifesta o latente a causa della potenziale e grave epatotossicità. Inoltre, è noto come alcuni farmaci possano dare potenziali interazioni con gli inibitori della tirosin chinasi, sia a causa di induzione o inibizione metabolica sia a causa di altri meccanismi non ben noti. In particolare il warfarin, con cui Camilla è in terapia cronica, potrebbe aver aumentato la biodisponibilità degli inibitori della tirosin chinasi.¹

Alla luce di quanto esposto occorre sottolineare ancora una volta l'importanza di un'attenta anamnesi anche farmacologica e l'attenzione alla comorbilità nella guida alla prescrizione razionale di sostanze efficaci ma gravate da importanti effetti avversi.

Daniele Busetto

UOC Medicina Interna, Azienda ULSS 6 Vicenza, Ospedale S. Bortolo

Bibliografia

1. Focus farmacovigilanza 2011;63:3-4. CDI NS
2. British National Formulary 62, September 2011.
3. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, 2011.
4. Thomson Reuters Micromedex 1.0 e 2.0.

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

**Informazioni
in continuo aggiornamento
non solo per chi si occupa
di farmacovigilanza**



>> segue da pagina 1

tico rispetto alla funzione renale e al peso corporeo non è una pratica comune.² Infatti, per la maggior parte dei farmaci la dose raccomandata è ancora calcolata per un uomo adulto di 70 chilogrammi. Inoltre, i parametri farmacocinetici risentono delle variazioni ormonali che caratterizzano la vita della donna, ivi comprese quelle dovute all'utilizzo di estrogeni e progestinici a fini terapeutici e/o anticoncezionali.² Le conoscenze rispetto alle differenze farmacodinamiche sono più scarse, ma è noto che donne e uomini possono presentare target farmacologici differenti.²

Consumo, politerapia, invecchiamento

La letteratura internazionale indica che le donne sono maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini e che la politerapia e l'invecchiamento (vi sono più donne fra gli anziani) sono causa di reazioni avverse da farmaco.^{2,4} Inoltre, l'invecchiamento comporta un'ampia serie di cambiamenti fisiologici che producono una diminuzione del profilo di tollerabilità nelle donne più marcata che negli uomini. Infine, i disturbi cognitivi possono aumentare il rischio di errori di assunzione da parte del paziente,² maggiore nelle donne in politerapia⁵.

Vulnerabilità verso specifiche classe di farmaci

Le donne appaiono più vulnerabili rispetto alla sindrome del QT lungo e alle *torsade de pointes* iatrogene, poiché la ripolarizzazione cardiaca dopo la pubertà è più lunga nelle donne rispetto agli uomini.² Numerosi farmaci – antiaritmici, antistaminici, antipsicotici, antifettivi – possono provocare questa aritmia.² Le donne appaiono più vulnerabili anche rispetto all'osteoporosi e alle fratture da farmaci – corticosteroidi, inibitori dell'aromatasi, inibitori della pompa protonica, eparina.⁶ Infine, poiché il rischio di sviluppare reazioni avverse da farmaco è associato alla depressione – patologia a maggiore prevalenza femminile – è evidente che la depressione sia un fattore di rischio maggiore di reazioni avverse per le donne rispetto ai maschi.²

Fattori socioculturali

Lo stato maritale, il livello d'istruzione, l'uso di bevande alcoliche e di tabacco e lo stato nutrizionale possono essere associati all'insorgenza di reazioni avverse da farmaco.² Anche il ruolo di *caregiver* che caratterizza le donne può aumentare il rischio di reazioni avverse. Per esempio la letteratura ha rilevato che coloro che si prendono cura di malati gravi hanno un declino più rapido della risposta anticorpale dopo alcune vaccinazioni.⁷

Tipo di reazione avversa

Il sesso-genere influenza anche il tipo di reazione avversa da farmaco. Per esempio, i diuretici danno prevalentemente iponatriemia nella donna, mentre negli uomini producono riduzione del volume plasmatico.⁴

In conclusione, nonostante la letteratura e i dati di segnalazione suggeriscano una maggiore frequenza di reazioni avverse nel sesso-genere femminile, è evidente che la maggior parte delle informazioni disponibili deriva da analisi *post hoc*, da metanalisi di studi clinici e da segnalazioni che non hanno considerato il determinante sesso-genere nella sua complessità, includendo dunque variazioni farmacodinamiche e ormonali, periodi critici, stili di vita, eccetera. Siamo, quindi, di fronte a un vuoto di conoscenza che va colmato con ricerche appropriate, anche nella prospettiva di ridurre le reazioni avverse da farmaco tanto negli uomini quanto nelle donne.

Bibliografia

1. Mol Aspect Med 2011;32:1 **CDI** □□□
2. Farmacologia di genere, Seed Torino, 2010
3. Int J Clin Pharmacol Therap 2011;49:577
4. J Clin Pharmacol 2012, in stampa
5. Int J Geriatr Psychiatry 2012;DOI:10.1002/gps.3806 **CDI** □□□
6. Am J Med 2010;123:877 **CDI** □□□
7. Psychosomatic Med 2000;62:804 **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. 71, luglio 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. Magro⁵

C. Biagi², A. Capuano¹, A. Conforti⁵, R. Leone⁵, O. Leoni³, U. Moretti⁵,
 D. Motola², AL. Rivolta³, G. Roberto², F. Rossi¹, R. Satolli⁶, S. Scotto³,
 L. Sportiello¹, M. Tuccori⁴, A. Vannacci⁴

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Emilia-Romagna, ³ Centro FV Lombardia,

⁴ Centro FV Toscana, ⁵ Centro FV Veneto, ⁶ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

E. Arzenton¹, C. Barbui², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴,
 M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari², E. Viola¹

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)

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.farmacovigilanza@ateneo.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.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL
 CHLORINE
FREE
 GUARANTEED