

# FOCUS

## *farmacovigilanza*



► M A G G I O - G I U G N O 2 0 1 5 ◀

### Che cosa abbiamo imparato dalla ricerca clinica contro Ebola?

**Roberto Satolli**

*Zadig*

**Q**uando, lo scorso ottobre, avevo scritto un editoriale per *Focus Farmacovigilanza* (*Focus* nov-dic 2014, pagina 1) sulla “eccezione Ebola” riguardo alle regole per la valutazione sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci, non avrei mai immaginato che di lì a pochi giorni mi sarei trovato coinvolto personalmente nella questione, e così a fondo da esserne quasi completamente assorbito negli ultimi sei mesi. E ancor meno avrei immaginato di essere direttamente “vittima” del paradosso che in quell’articolo avevo prefigurato: “La sperimentazione di possibili rimedi promettenti è possibile solo in corso di un’epidemia, ma le difficoltà in corso di un’epidemia di Ebola sono tali da rendere quasi impossibile una sperimentazione randomizzata e controllata”.

Rilette ora, quelle parole mi sembrano sin troppo profetiche, alla luce della gran confusione sotto il cielo che si è scatenata nei mesi successivi.

Mi sono trovato in novembre a partire per la Sierra Leone, per aiutare Emergency a disegnare e allestire uno studio clinico sull’amiodarone, un farmaco antiaritmico, che ha mostrato una forte attività contro il virus Ebola in cellule umane coltivate in vitro.

Ora che l’epidemia è agli sgoccioli – ed è ormai chiaro che lo studio non si potrà realizzare, per la fortunata ragione che non ci sono più malati a sufficienza – vale la pena di fare un bilancio di come sono andate le cose e degli insegnamenti che se ne possono ricavare, facendo tesoro anche di un’esperienza di prima mano sul campo.

L’amiodarone è una vecchia conoscenza: lo usavamo in Unità coronarica negli anni settanta e continua a essere

### L’ipocrita falsa verginità

*Focus Farmacovigilanza* è sempre stato particolarmente sensibile alla questione dei conflitti di interesse, tanto da avere introdotto un sistema di segnalazione al lettore dei possibili conflitti di interesse relativi alle fonti usate per i vari articoli. Non bisogna infatti dimenticare che *Focus* non è una rivista che pubblica articoli di ricerca o rassegne originali ma un bollettino che divulga notizie nel campo della farmacovigilanza e le commenta. Si tratta perciò di una rivista di letteratura terziaria, di divulgazione medico-scientifica. Il problema dei conflitti di interesse si sposta quindi per la nostra rivista anche dall’autore dell’articolo di *Focus* agli autori degli articoli pubblicati in letteratura scientifica (vedi le regole definite dall’International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE).

Noi crediamo fermamente che i conflitti di interesse influenzino i risultati delle ricerche ma che l’unico modo per ovviare a questa situazione non sia fingere di risolvere il problema creandosi uno schermo di solo apparente verginità (la frase “nessuno di noi ha conflitti di interesse” è quanto meno ipocrita visto che i conflitti di interesse non sono solo quelli economici, ma anche accademici, intellettuali, politici e religiosi, e così via), ma è all’opposto portare alla luce i conflitti stessi e renderli palesi. Atteggiamento peraltro che è assunto da tutte le più importanti riviste scientifiche internazionali le quali non vietano certo ai ricercatori con conflitti d’interesse di pubblicare i propri lavori sulle loro testate, ma impongono che essi siano resi trasparenti.

Per quanto riguarda *Focus* il direttore, il coordinatore scientifico, il coordinatore editoriale e il comitato di redazione non devono avere conflitti d’interesse (e al riguardo non ci si può limitare ai fondi di ricerca ma anche al fatto se l’editore per cui lavorano accetta per esempio pubblicità da parte di aziende del farmaco).

Per quanto concerne gli autori esterni a *Focus* questi sono per lo più clinici o farmacologi o farmacologi clinici che partendo dalla letteratura scientifica forniscono sintesi o novità nel campo della farmacovigilanza, indicando sempre la presenza o meno di conflitti di interesse nelle fonti che utilizzano.

Crediamo quindi che la proposta avanzata dall’International Society of Drug Bulletins (ISDB Newsletter 2014;29:2), di cui *Focus* fa parte, di “degradare” i bollettini nei quali scrivono autori con conflitti di interesse sia non solo fuori dal tempo rispetto alle discussioni in corso nella letteratura medico-scientifica internazionale sui conflitti di interesse, ma anche inapplicabile (qual è il clinico o il ricercatore che non ha conflitti d’interesse?), se non a costo di rinunciare a importanti contributi scientifici, che in alcuni campi sono indispensabili.

continua a pag 8

### Sommario

- 3 Le segnalazioni nel 2014 e la nuova legge sulla farmacovigilanza
- 5 Le ultime notizie della letteratura
- 6 La strana dispnea di Salvatore
- 8 Come trattare l’emicrania in gravidanza e allattamento



impiegato tutt'oggi da milioni di persone nel mondo. Una simile durata nel tempo è rara: una volta scaduto il brevetto, anche i principi attivi di maggior successo sono rapidamente sostituiti da altri, magari molto simili, ma dotati di qualche piccolo vantaggio, reale o presunto, sul precedente. Come l'acido acetilsalicilico, la metformina e pochi altri, l'amiodarone è un veterano dell'armamentario terapeutico, il cui profilo di sicurezza è noto nei minimi dettagli e molto rassicurante, soprattutto per trattamenti di breve durata.

La lunga permanenza nell'uso consente anche di conoscerne in profondità il meccanismo d'azione e quindi di immaginare altri possibili impieghi. Ricercatori tedeschi e italiani, tra cui il gruppo di Padova di Aldo Baritussio, da tempo sfruttavano la proprietà del farmaco di bloccare l'endocitosi cellulare per produrre un fenotipo simile a quello della rara malattia genetica di Niemann Pick. Da lì l'idea di provare l'amiodarone per bloccare il virus Ebola che, come altri filovirus, sfrutta proprio l'endocitosi come cavallo di Troia per l'ingresso nelle cellule e la replicazione.

I primi risultati *in vitro*<sup>1,2</sup> sono molto incoraggianti e, proprio in base alle raccomandazioni espresse dall'OMS sulla eticità di usare "interventi non registrati che hanno mostrato risultati promettenti in laboratorio o in modelli animali, ma che non sono ancora stati valutati per la sicurezza e l'efficacia", sembrava che dovesse essere una priorità provare anche l'amiodarone, che ha sui nuovi farmaci in lizza – come per esempio l'ormai celebre Zmapp, cocktail di anticorpi monoclonali umanizzati – anche il vantaggio di essere già arcivalutato per la sicurezza nell'uomo.

Si costituisce in pochi giorni un gruppo informale per lo studio dell'amiodarone contro Ebola. Ne fanno parte Emergency, che gestisce un Centro di trattamento in Sierra Leone, l'Istituto Spallanzani per la competenza virologica e l'IRCCS di Reggio Emilia per la metodologia e l'analisi dei dati. Si scrive un protocollo formale e lo si sottopone al vaglio dei comitati etici dei due istituti di ricerca, che approvano e apprezzano anche la decisione di prevedere un gruppo di controllo randomizzato. E' una decisione sofferta,

perché aggrava di molto la fattibilità del trial in pratica, ma si condivide l'idea che in mancanza di un confronto adeguato i risultati sarebbero inconcludenti.

A questo punto si iscrive il trial nel registro americano [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>3</sup> e in quello panafricano, e si richiede l'approvazione del Comitato etico della Sierra Leone.

A metà novembre, mentre l'epidemia infuriava con una letalità superiore al 60%, tutto era pronto per avviare uno studio con la mortalità come end point primario, compresa l'infusione controllata del farmaco, il necessario monitoraggio elettrocardiografico, gli esami di laboratorio e la raccolta e trasmissione dei dati.

Purtroppo le cose non sono andate come si sperava.

Il comitato etico dell'OMS nel suo documento aveva trascurato di approfondire i vantaggi del "riposizionamento" di vecchi farmaci nel contesto dell'epidemia.

Forse anche per effetto di quell'omissione, persino il gruppo di lavoro di farmacologici della stessa OMS, che doveva definire le priorità per la ricerca clinica contro Ebola, ha espresso per diversi mesi obiezioni incomprensibili sulla sicurezza dell'amiodarone nelle condizioni d'uso previste dal protocollo. Lo stesso panel ha fornito valutazioni sbagliate (per esempio confondendo i dati di dose/risposta dell'amiodarone con quelli di un antimalarico con un nome simile: l'amodiachina; oppure ignorando la farmacocinetica caratteristica di una molecola fortemente lipofila) al Comitato etico locale, che ha perciò continuato a rinviare l'approvazione dello studio sino a quando tutti gli equivoci e gli errori di valutazione si sono chiariti, a fine aprile 2015.

Troppo tardi ormai per avviare lo studio, perché nel frattempo fortunatamente i nuovi casi si erano talmente diradati da renderlo infattibile.

Lo studio clinico sull'amiodarone è stato il primo a essere registrato (e forse per questo, o per essere senza sponsor, è stato oggetto di un così infondato pregiudizio contrario?), ma non è l'unico a essere abortito in Africa occidentale: su 11 studi clinici registrati che avrebbero dovuto valutare possibili terapie contro Ebola pochi si sono avviati e nessuno probabilmente sarà

comunque in grado di produrre dati trasferibili nella pratica per un'eventuale futura epidemia.<sup>4</sup>

L'autunno scorso erano stati stanziati fondi ingenti per la ricerca sui vaccini e sugli interventi curativi contro Ebola, grazie soprattutto a fondazioni private come la statunitense Bill Gates o la britannica Wellcome Trust, ma anche a istituzioni di ricerca pubbliche di vari paesi: uno sforzo ingente che, per quanto tardivo, avrebbe meritato di produrre qualche risultato concreto. Anche questo fallimento dovrebbe essere iscritto tra le lezioni apprese dall'epidemia, al pari degli altri correttamente individuati e ammessi in un coraggioso *statement* autocritico dell'OMS.<sup>5</sup>

L'errore principale è stato quello di avere rinunciato, in quasi tutti gli studi avviati, al confronto randomizzato, ritenuto non etico<sup>6</sup>, quando in condizioni di reale incertezza è vero il contrario. I trial senza un confronto comparabile raccolgono dati da cui non è possibile trarre alcuna conclusione e sono quindi uno spreco da tutti i punti di vista, anche morale. Una delle obiezioni avanzate contro gli studi randomizzati era l'impossibilità di ottenere un consenso realmente informato. La difficoltà è reale, anche in contesti meno drammatici e più sviluppati, ma non riguarda solo gli studi randomizzati.

Qualsiasi intervento, sperimentale e non, individuale o collettivo, nel corso di un evento tragico come l'epidemia di Ebola richiederebbe uno sforzo straordinario d'informazione e coinvolgimento.

Anche in queste circostanze il dialogo, l'ascolto, la comunicazione, la mobilitazione delle persone e delle comunità sono la chiave di volta non solo del successo pratico, ma del più generale dovere di essere umani.

#### Bibliografia

1. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2123-31. **CDI** □□□
2. Salata et al, *Pathogens Disease* 2015, accettato per la pubblicazione
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307591?term=ebola+virus+disease&rank=9>
4. *Lancet Infect Disease* 2015;DOI:10.1016/S1473-3099(15)70106-4.
5. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/joint-statement-ebola/en/>
6. *Lancet* 2015; 384:1423-4. **CDI** □□□

# La segnalazione spontanea in Italia nel 2014 e la nuova legge sulla farmacovigilanza

Come ogni anno ecco i dati sulle segnalazioni dell'anno precedente che mostrano un ulteriore passo avanti nel momento in cui esce finalmente il nuovo decreto sulla farmacovigilanza

**A**ll'inizio di maggio 2015 il ministro della Salute Beatrice Lorenzin ha firmato il decreto di recepimento della normativa europea in tema di farmacovigilanza (direttiva 2010/84/UE). La normativa è entrata in vigore a luglio 2012 e il recepimento arriva quindi in estremo ritardo, esponendo l'Italia al rischio di pesanti sanzioni. Su *Focus Farmacovigilanza* abbiamo già commentato ai tempi le novità della nuova normativa (*Focus*, luglio 2012, pagina 2) che, nelle more del recepimento, era in pratica già entrata in

vigore, soprattutto per le attività di farmacovigilanza richieste alle aziende farmaceutiche. Mancava però un chiaro riferimento legislativo, che arriva con quasi tre anni di ritardo.

## I dati della segnalazione nel 2014

Prima di commentare il recepimento analizziamo brevemente la situazione della segnalazione spontanea in Italia nel 2014. Come l'anno scorso i dati in dettaglio saranno pubblicati da AIFA all'interno del Rapporto Osmed disponibile dal prossimo settembre, ma anticipiamo i dati più rilevanti sulla nostra rivista. Escludendo le oltre 4.000 segnalazioni di letteratura, nel 2014 sono state inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza 51.181 segnalazioni, con un incremento complessivo del 25% rispetto al 2013.

Il numero di segnalazioni per milione di abitanti varia dalle 1.652 della Lom-

bardia alle 128 dell'Abruzzo (vedi tabella 1). La media nazionale è di 858 e conferma l'Italia tra i primissimi Paesi in Europa. Viene confermato la forte tendenza in crescita delle segnalazioni, che sono raddoppiate negli ultimi 3 anni. Alla quantità si associa anche la qualità, intesa come completezza delle informazioni contenute nelle segnalazioni. E' stato recentemente pubblicato dal Centro dell'OMS UMC che l'Italia, tra i Paesi con almeno 1.000 segnalazioni/anno, è il Paese al mondo con il più alto grado di documentazione delle segnalazioni.<sup>1</sup>

Il raddoppio delle segnalazioni da vaccino è principalmente legato a un progetto di sorveglianza degli eventi avversi da vaccino tetravalente morbillo-parotite-rosolia e varicella (MPRV) che si sta svolgendo in Veneto. I risultati di questo progetto non sono ancora disponibili. Quasi la metà delle segnalazioni nel 2014 in Italia proviene da medici

Regione	Numero segnalazioni	Tasso per milione di abitanti	% segnalazioni su vaccini	Confronto con il 2013		
				Totale	Farmaci	Vaccini
Abruzzo	168	128	16%	+17%	+13%	+50%
Basilicata	201	349	11%	-30%	-36%	+109%
Calabria	1.122	573	25%	-3%	-24%	+715%
Campania	4.839	839	1%	+15%	+16%	-23%
Emilia-Romagna	3.139	717	14%	0%	-1%	+5%
Friuli Venezia-Giulia	750	614	20%	+21%	+12%	+78%
Lazio	1.874	337	8%	+14%	+13%	+23%
Liguria	914	584	61%	+137%	+27%	+431%
Lombardia	16.179	1.652	4%	+20%	+21%	+9%
Marche	522	338	14%	+12%	+14%	+3%
Molise	109	348	10%	+211%	+180%	0%
Prov Aut di Bolzano	110	216	35%	+6%	+15%	-9%
Prov Aut di Trento	570	1.075	86%	+391%	+12%	+1.035%
Piemonte	3.441	787	12%	-12%	-18%	+90%
Puglia	751	185	7%	-29%	-25%	-55%
Sardegna	448	273	10%	+21%	+20%	+35%
Sicilia	3.932	786	16%	+173%	+170%	+187%
Toscana	5.084	1.377	6%	+5%	+9%	-30%
Umbria	172	194	8%	+19%	+19%	+18%
Valle d'Aosta	18	141	28%	-33%	-41%	0%
Veneto	6.753	1.383	58%	+99%	+21%	+279%
<b>Italia</b>	<b>51.181</b>	<b>858</b>	<b>16%</b>	<b>25%</b>	<b>+15%</b>	<b>+125%</b>

ospedalieri (46%). Consistente è il numero di segnalazioni da parte dei farmacisti (18%) mentre rimane bassa l'adesione al sistema da parte dei medici di medicina generale (7%) e molto scarsa (0,7%) è l'adesione al sistema da parte dei cittadini.

Come detto la situazione è influenzata dai progetti di farmacovigilanza attiva effettuati in Lombardia e in altre regioni italiane. Molti di questi interventi sono stati fatti in ambito ospedaliero e questo spiega l'alto numero di segnalazioni da questa fonte. Anche le segnalazioni dei farmacisti sono principalmente dovute a farmacisti che in ambito ospedaliero raccoglievano le segnalazioni principalmente nei reparti di Pronto soccorso. Le segnalazioni da farmacisti del territorio sono poche.

Complessivamente la percentuale di segnalazioni gravi in Italia è del 32%. Questo varia molto da regione a regione (per esempio 42% in Lombardia e 18% in Veneto) principalmente in relazione ai diversi progetti di farmacovigilanza attiva.

Quasi metà delle segnalazioni (49%) riporta la risoluzione completa dell'evento avverso. Sono però presenti 381 casi che hanno avuto esito fatale, valore in linea con quanto osservato negli anni precedenti. I casi a esito fatale sono legati principalmente a farmaci anticoagulanti (warfarin o nuovi anticoagulanti) e antiaggreganti, con reazioni di sanguinamento avvenute in pazienti anziani.

Sono però presenti 58 casi fatali collegati alla vaccinazione antinfluenzale, 33 dei quali legati alla specialità Flud®. Tutte le segnalazioni al riguardo sono state inviate negli ultimi due mesi dell'anno. Il caso delle reazioni fatali alla vaccinazione antinfluenzale ha avuto ampio risalto sui media alla fine dell'anno scorso. Tutto è partito dalla segnalazione di tre decessi avvenuti tra il 7 e il 18 novembre scorso attribuiti al vaccino antinfluenzale adiuvato Flud®. Il vaccino viene dato soprattutto a pazienti anziani in genere con polipatologie e in politrattamento e che presentano quindi una elevata mortalità. Gli eventi segnalati erano soprattutto cardiovascolari, e il nesso di causalità con la vaccinazione era molto debole. Nonostante questo l'AIFA decise di comunicare la sospensione dei lotti collegati a queste segnalazioni, facendo fare all'Istituto Superio-

re di Sanità (ISS) i test necessari alla valutazione della sicurezza del vaccino. Il clamore legato a questa decisione ha causato l'invio di molte altre segnalazioni a esito fatale nei giorni successivi al primo ritiro, coinvolgendo altri lotti di vaccino. I test eseguiti dall'ISS e la valutazione dei casi ricevuti condotta in collaborazione con l'EMA ha alla fine escluso un coinvolgimento del vaccino nei casi segnalati e a fine anno l'AIFA ha tolto il divieto di utilizzo per i lotti coinvolti. Purtroppo questa vicenda ha avuto un impatto fortemente negativo: milioni di persone hanno rinunciato alla vaccinazione con conseguente forte incremento dei casi di influenza (e aumento della mortalità). Il caso del Flud® ha avuto ripercussioni anche sul recepimento della normativa europea.

### Il nuovo decreto sulla farmacovigilanza

Il nuovo decreto sulla farmacovigilanza, come detto in precedenza, ha recepito i cambiamenti imposti dalla nuova normativa europea. Alcune delle novità introdotte con la normativa erano già presenti in Italia, per esempio i pazienti possono segnalare direttamente le reazioni avverse dal 1991; altre, come la definizione di reazione avversa, sono state inserite nel testo del decreto.

Una novità importante riguarda le attività e il ruolo dei Centri regionali di farmacovigilanza. Commentando in questi anni la tendenza positiva del tasso di segnalazione abbiamo più volte sottolineato come i Centri regionali siano stati determinanti nel raggiungere questi risultati. I Centri hanno potuto usufruire dei fondi provenienti dall'AIFA collegati alla legge 449 del dicembre 1997 e distribuiti in seguito a specifici Accordi Stato-Regioni, ma hanno dovuto operare nel sistema in accordo alle linee guida emanate dall'AIFA che ha già iniziato attività di audit su questa operatività. Tutte queste funzioni si sono basate sul testo degli Accordi Stato-Regioni, ma non avevano alla base un riferimento chiaro nel decreto legge sulla farmacovigilanza che si limitava a riportare che "le Regioni si possono avvalere di Centri regionali".

Il nuovo decreto stabilisce un riferimento chiaro sia all'operatività sia al finanziamento dei Centri che potranno quindi, sulla base di questa normativa,

cercare di strutturare meglio il proprio personale, in larga parte ancora basato su contratti a tempo determinato.

L'unico commento del ministro della salute sul nuovo decreto riportato dai giornali e dai siti web si riferisce alla variazione dei tempi richiesti agli operatori sanitari (ma non ai pazienti) per fare la segnalazione. Il provvedimento prevede che gli operatori sanitari debbano segnalare:

- entro due giorni le sospette reazioni avverse da medicinali;
- non oltre le 36 ore da quando ne sono venuti a conoscenza le sospette reazioni avverse da medicinali di origine biologica (per esempio i vaccini).

Questa norma, fortemente voluta dallo stesso ministro a seguito della vicenda del Flud®, è molto criticabile per i seguenti motivi:

- una tempistica così stringente non corrisponde a quanto stabilito dalla normativa europea attualmente in vigore. Il vincolo temporale era presente nel decreto legge sulla farmacovigilanza del 1997 (tre giorni per le reazioni gravi e sei giorni per le altre) ed era stato poi tolto nella formulazione attuale al primo recepimento della normativa europea nel 2003. Si fa quindi un passo indietro;
- il tempo che intercorre tra l'insorgenza della reazione e la compilazione della segnalazione può variare in funzione del tipo di evento. In caso di eventi gravi, con pazienti che hanno diverse patologie e assumono molti farmaci la valutazione del ruolo causale del farmaco può richiedere l'esecuzione di esami clinici o di laboratorio che necessitano di tempi adeguati;
- la differenza tra 36 ore e 2 giorni non è valutabile sulla base delle informazioni riportate sulla scheda, dove compaiono la data di insorgenza della reazione e la data di compilazione;
- la tempistica proposta per la segnalazione è molto distante da quanto avviene nella pratica. Se analizziamo le segnalazioni pervenute nel 2014, solo nel 18% dei casi è stata fatta entro due giorni dall'insorgenza della reazione.

Non sappiamo come reagiranno i segnalatori all'inserimento di questo limite. Pur non essendo previste delle sanzioni, si teme possa disincentivare la segnalazione. Inoltre non impedirebbe, in presenza di un nuovo allarme, l'invio di segnalazioni effettuate



in ritardo. Probabilmente rimarrà una delle tante norme ampiamente disattese presenti in Italia (al riguardo vedi anche nel nostro sito all'indirizzo: <http://www.farmacovigilanza.eu/content/se-36-o-48-ore-vi-sembrano-poche%E2%80%A6>).

Nonostante questa ultima variazione, che può essere considerata una ulteriore conseguenza negativa del caso Flud<sup>®</sup>, il recepimento presenta comunque molti punti positivi, soprattutto

nell'organizzazione del sistema della segnalazione spontanea in Italia ed è un buon punto di partenza per migliorare ulteriormente il sistema di farmacovigilanza in Italia.

L'anno scorso nel commentare i dati sottolineavamo la necessità di intervenire per ridurre le segnalazioni su carta. L'AIFA, in collaborazione con il Centro regionale di farmacovigilanza del Veneto, si sta decisamente muovendo in questa direzione.

In Veneto la segnalazione via web è partita da febbraio 2014 ([www.vigi-farmaco.it](http://www.vigi-farmaco.it)) e in meno di un anno le segnalazioni inviate online hanno superato il 20% del totale.

L'esperienza si sta allargando ad altre regioni per una breve fase pilota prima di partire ufficialmente su tutto il territorio nazionale.

#### Bibliografia

1. Drug Saf 2014;37:65-77. CDI □□□



## DALLA LETTERATURA

### Cotrimoxazolo e morte improvvisa

Nei pazienti anziani in trattamento con spironolattone occorre porre una particolare attenzione alla scelta di un eventuale antibiotico per un problema infettivo: l'uso per esempio del comune cotrimoxazolo sembra aumentare il rischio di morte improvvisa. Come noto, il cotrimoxazolo comporta un aumento della potassiemia quando viene usato in contemporanea con lo spironolattone, per l'appunto un diuretico risparmiatore di potassio. Visto che l'iperpotassiemia si associa a disturbi del ritmo cardiaco in alcuni casi letali, ricercatori canadesi hanno indagato in uno studio di popolazione caso-controllo<sup>1</sup> se c'è un aumento dei casi di morte improvvisa nei soggetti anziani trattati in contemporanea con i due farmaci.

Sono stati valutati tutti i residenti dello stato dell'Ontario oltre i 66 anni di età che risultavano essere stati trattati con spironolattone tra il 1994 e il 2011. All'interno di questo gruppo sono stati etichettati come casi i soggetti morti di morte improvvisa entro 14 giorni da un trattamento con il cotrimoxazolo o con altri antibiotici e in particolare amoxicillina (che fungeva da confronto), ciprofloxacina, norfloxacina e nitrofurantoina. Questi casi venivano poi associati ciascuno a 4 controlli analoghi per età e sesso.

Su 11.968 pazienti morti di morte improvvisa mentre erano in trattamento con lo spironolattone, 328 avevano assunto un antibiotico nei 14 giorni precedenti al decesso. Ebbene l'assunzione di cotrimoxazolo raddoppiava il rischio di morte improvvisa rispetto all'amoxicillina (odds ratio aggiustato 2,46, limiti di confidenza al 95% da 1,55 a 3,90). Anche ciprofloxacina (odds ratio aggiustato 1,55, limiti di confidenza al 95% da 1,02 a 2,38) e nitrofurantoina (odds ratio aggiustato 1,70, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 2,79) sembravano associarsi a un aumento del rischio di morte improvvisa rispetto all'amoxicillina, ma l'entità di tale rischio era molto piccola e nel caso della nitrofurantoina scompariva alle analisi più approfondite.

In caso di anziani trattati con spironolattone dovendo scegliere un antibiotico è meglio evitare il cotrimoxazolo perché si associa a un aumento del rischio di morte improvvisa di origine cardiaca.

1. CMAJ 2015;DOI:10.1503/cmaj.140816.

CDI □□□



### Anticolinergici e polmonite

Alla non breve lista di effetti avversi associati all'uso dei farmaci anticolinergici nell'anziano sembra proprio che si debba aggiungere un aumentato rischio di polmonite acquisita in comunità.

La segnalazione viene da uno studio caso-controllo di popolazione<sup>1</sup> condotto sulla banca dati del sistema sanitario dello Stato di Washington considerando la fascia di età tra i 65 e i 94 anni.

Nel periodo di osservazione sono stati registrati 1.039 casi di polmonite acquisita in comunità. A questi sono stati associati 2.022 soggetti di controllo di eguale età e sesso.

Nella storia pregressa degli arruolati si andava a indagare l'uso di anticolinergici, suddividendolo tra uso acuto (nei 90 giorni precedenti all'insorgere della polmonite), uso pregresso (una o più prescrizioni di anticolinergici nell'anno prima ma non nei 90 giorni precedenti alla polmonite) e uso cronico (tre o più prescrizioni di anticolinergici nell'anno precedente all'episodio polmonare).

L'uso acuto di anticolinergici era maggiore tra i casi per quanto riguarda l'uso acuto (59% dei pazienti con polmonite rispetto al 35% dei controlli, odds ratio aggiustato 2,55, limiti di confidenza al 95% da 2,08 a 3,13) e l'uso cronico (53% dei casi e 36% dei controlli, odds ratio aggiustato 2,07, limiti di confidenza al 95% da 1,68 a 2,54). Non emergevano invece differenze con l'uso passato (17% dei casi e 23% dei controlli, odds ratio aggiustato 1,19, limiti di confidenza al 95% da 0,92 a 1,53). Non sembrava emergere comunque una relazione diretta tra la potenza dei diversi anticolinergici e l'associazione con la polmonite.

Nell'anziano gli anticolinergici sono farmaci non semplici da usare: questa nuova osservazione suggerisce ulteriore cautela perché secondo gli autori di questo studio si tratta di farmaci ad alto rischio.

1. J Am Geriatr Soc 2015;DOI:10.1111/jgs.13327.

CDI □□□

### Farmacovigilanza genetica

La farmacovigilanza si sposta a livello genetico. Alcuni ricercatori statunitensi hanno studiato 238 bambini con un tumore cerebrale, 145 dei quali hanno sviluppato una grave ototossicità da chemioterapia con cisplatino.<sup>1</sup> Ebbene tutti quelli con la reazione avversa avevano una variante nel gene ACYP2, che codifica per una proteina importante per lo sviluppo delle cellule ciliate acustiche. Il dato è stato confermato in un altro gruppo di 68 bambini trattati con cisplatino. Il test genetico messo a punto potrà così individuare i bambini nei quali non è consigliabile utilizzare il cisplatino.

1. Nature Genetics 2015;DOI:10.1038/ng.3217.

CDI □□□

# La notte Salvatore respira male

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

Salvatore, 90 anni, si presenta in Pronto soccorso lamentando la comparsa da una quindicina di giorni di episodi di dispnea parossistica notturna. Nel mese precedente è stato ricoverato per un infarto del miocardio, diagnosticato a seguito di una coronarografia d'urgenza, trattato con angioplastica e stent coronarico. Salvatore è stato quindi dimesso in doppia terapia antiaggregante piastrinica con acido acetilsalicilico (100 mg/die) e ticagrelor (90 mg/die).

La comparsa della dispnea notturna, oltre all'accesso in Pronto soccorso suggeriscono un nuovo ricovero in terapia intensiva cardiologica per accertamenti. Durante la settimana di degenza, l'obiettività, i parametri vitali, gli esami di laboratorio eseguiti, l'elettrocardiogramma, la radiografia del torace e un'ecografia polmonare non rilevano dati patologici riconducibili a condizioni cardio-respiratorie o metaboliche. Per questo motivo i cardiologi non ritengono necessario modificare la terapia farmacologica in atto e dimettono Salvatore.

Dopo le dimissioni, però, gli episodi di dispnea notturna continuano con immutata intensità e frequenza, peggiorando in maniera significativa la qualità di vita dell'anziano. A causa di ciò la figlia di Salvatore decide di chiedere una visita specialista pneumologica, durante la quale il medico, sospetta che si possa trattare di una reazione avversa a farmaco. Lo pneumologo sospende quindi la terapia con ticagrelor, sostituendolo con clopidogrel (75 mg/die). Tale sostituzione determina una graduale ma significativa riduzione degli attacchi di dispnea, fino a una loro risoluzione completa nel giro di un paio di settimane.

## Un effetto avverso non raro

Il ticagrelor è un antagonista reversibile del recettore P2Y12 che supera alcuni limiti delle altre tienopiridine: ha un'azione più rapida e prevedibile, inibendo maggiormente la reattività piastrinica.<sup>1</sup> I risultati di studi randomizzati e controllati<sup>2</sup> ne hanno permesso l'ingresso nelle linee guida statunitensi ed europee. Confrontato con il prasugrel, il ticagrelor ha però mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di insorgenza di dispnea (rischio relativo 1,95, limiti di confidenza al 95% da 1,37 a 2,77).<sup>3</sup> Numerosi altri studi hanno confermato l'associazione tra dispnea e assunzione di ticagrelor.<sup>4</sup> D'altronde già negli studi di fase II il farmaco era stato associato a una incidenza dose-dipendente di dispnea compresa tra il 10% e il 20% dei trattati (0-6,4% per il clopidogrel).<sup>5</sup> La dispnea da ticagrelor è generalmente di intensità lieve-moderata, reversibile con la sospensione del farmaco e raramente è causa di una diminuzione dell'aderenza del paziente alla terapia farmacologica.<sup>2,6</sup>

Nei casi come quello di Salvatore, quando il sintomo è intollerabile e porta addirittura a una ulteriore ospedalizzazione, si dovrebbe sempre valutare una modifica della terapia antiaggregante.<sup>7</sup> E' inoltre importante sottolineare che, essendo i pazienti trattati con ticagrelor cardiopatici, è sempre d'obbligo la diagnosi differenziale della dispnea.

Le ipotesi più accreditate sostengono che la dispnea da ticagrelor sia evocata dalla maggiore concentrazione plasmatica di adenosina, poiché questo farmaco inibisce la sua clearance renale. E' plausibile anche un ruolo diretto dell'inibizione reversibile del recettore P2Y12, presente sui neuroni sensitivi.<sup>8</sup>

Tornando al caso di Salvatore,<sup>9</sup> riteniamo che a oggi molti medici non siano ancora sufficientemente preparati sul riconoscimento e sulla gestione della dispnea indotta da ticagrelor, pur essendo questa una reazione avversa ben nota e documentata. I clinici, in particolare i cardiologi prescrittori, dovrebbero sempre considerare nella loro pratica questa potenziale associazione per accelerare la diagnosi, soprattutto quando questo evento si verifica entro breve tempo dall'inizio della terapia con ticagrelor. Una migliore gestione di reazioni avverse come quella appena descritta sarebbe auspicabile in particolare in quelle categorie di pazienti più

“fragili” come sono appunto gli anziani cardiopatici e in politerapia. A tal fine, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di sostituire il ticagrelor con farmaci della stessa classe (clopidogrel), con l'obiettivo di garantire a questi pazienti più “fragili” una buona qualità di vita senza però mai compromettere la loro sicurezza cardiovascolare.

**Niccolò Lombardi<sup>1,2</sup>, Maria Carmela Lenti<sup>1,2</sup>,  
Rosanna Matucci<sup>1</sup>, Alessandro Mugelli<sup>1,2</sup>,  
Alfredo Vannacci<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università di Firenze

<sup>2</sup> CFV, Regione Toscana, Firenze

### Bibliografia

1. Int J Cardiol 2014;173:120-1. **CDI NS**
2. N Engl J Med 2009;361:1045-57. **CDI ■■■■**
3. Am J Cardiovasc Drugs 2014;14:303-11.
4. Thromb Haemost 2008;100:314-8.
5. J Am Coll Cardiol 2007;50:1844-51. **CDI ■■■■**
6. Eur Heart J 2011;32:2945-53. **CDI ■■■■**
7. Int J Cardiol 2014;176:e127-8. **CDI □□□**
8. Thromb Haemost 2012;108:1031-6.
9. Int J Cardiol 2015;179:238-9. **CDI □□□**



**Visita il sito internet  
farmacovigilanza.eu  
e rimani aggiornato  
su farmaci e sicurezza**



# Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Marco Tuccori**  
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro FV Toscana

## Trattare l'emicrania in gravidanza e nell'allattamento

L'emicrania è un disturbo piuttosto comune nell'età riproduttiva con un picco di prevalenza del 25% tra i 30 e i 40 anni.<sup>1</sup> Generalmente i sintomi dell'emicrania migliorano in gravidanza e ritornano circa un mese dopo il parto. Nel periodo dell'allattamento, fattori ambientali come la mancanza di sonno e lo stress possono aggravare ulteriormente la situazione. Nel 4-8% delle

donne si assiste invece a un peggioramento dell'emicrania durante la gestazione che può verificarsi già nel primo trimestre.<sup>2</sup> Un approccio preventivo non farmacologico (evitare fattori scatenanti o aggravanti, assicurare un'alimentazione adeguata e un numero di ore di sonno sufficiente, fare esercizio fisico e di rilassamento) dovrebbe essere sempre considerato quale prima scelta.

Tabella. Sicurezza dei farmaci comunemente usati nel trattamento dell'emicrania nelle varie fasi della gravidanza e durante l'allattamento

Farmaci	Concepimento	Primo trimestre	Secondo trimestre e inizio terzo trimestre	Fine del terzo trimestre	Allattamento
<b>TRATTAMENTO</b> (Questa classificazione presuppone comunque un uso occasionale, il rischio può aumentare con l'uso frequente o eccessivo)					
Paracetamolo	S – considerato sicuro	S – considerato sicuro	S – considerato sicuro	S – considerato sicuro	S – considerato sicuro
Sumatriptan	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	I – non ci sono evidenze di malformazioni	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	S – considerato sicuro
Altri triptani	NR – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre ma i dati sono limitati	NR – non ci sono evidenze di malformazioni ma i dati sono limitati	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	I – la gran parte dei triptani è probabilmente compatibile con l'allattamento
FANS (ibuprofene, diclofenac, naprossene)	NR – possibile aumento del rischio di aborto	NR – possibile aumento del rischio di malformazioni	I – dosi singole sono considerate sicure nel secondo trimestre, l'uso occasionale fino alla 32 <sup>a</sup> settimana nel terzo trimestre non dovrebbe comportare rischi per il feto	E – rischio di danno fetale ed effetti avversi nella madre se usati dopo la 32 <sup>a</sup> settimana	S – generalmente compatibile con l'allattamento con ibuprofene considerato farmaco di prima scelta; evitare l'uso di acido acetilsalicilico e salicilati
<b>PREVENZIONE</b>					
Betabloccanti (metoprololo, propranololo)	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	I – riferiti occasionalmente aumento del rischio di malformazioni, ma la causalità è incerta; in generale non sono dimostrabili effetti teratogeni	I – rischio di eventi avversi fetali, per esempio bradicardia	NR – rischio di eventi avversi nel neonato, quali bradicardia, ipotensione e ipoglicemia	S – eventi avversi nel bambino sono poco probabili
Antidepressivi triciclici (amitriptilina)	I – non ci sono evidenze di rischio per feto e madre	NR – i dati disponibili sono scarsi: non c'è evidenza di effetti teratogeni per gli antidepressivi triciclici in generale	NR – dati molto scarsi, uno studio riporta aumento del rischio di preeclampsia	NR – reazioni avverse e sindrome di astinenza neonatale non possono essere esclusi	I – escrezione nel latte limitata, ma i dati disponibili sono scarsi; alterazioni dell'eliminazione nei nati prematuri e neonati possono dar luogo ad accumulo
Antiepilettici (valproato)	E – aumento di difetti del tubo neurale nel feto	E – aumento del rischio di molte malformazioni	E – rischio di effetti avversi a lungo termine sullo sviluppo neurocognitivo	E – rischio di effetti avversi a lungo termine sullo sviluppo neurocognitivo	I – nessun rischio nel bambino, ma c'è rischio di effetti teratogeni nel caso la madre rimanga nuovamente incinta
Antiepilettici (topiramato)	E – non ci sono dati, ma l'esperienza con altri antiepilettici ne sconsiglia l'uso	E – aumento del rischio di malformazioni orofacciali	E – dati scarsi, ma non si possono escludere effetti negativi mentali e neuromotori nel bambino	E – dati scarsi, ma non si possono escludere effetti negativi mentali e neuromotori nel bambino	NR – generalmente considerati compatibili con l'allattamento, ma nel nato prematuro e nel neonato il farmaco può accumularsi e causare eventi avversi

### Legenda

S (sicuro) – farmaco considerato sicuro;

I (incerto) – farmaco considerato generalmente sicuro, ma ci sono incertezze legate per esempio a farmaci specifici nella classe in certi periodi della gravidanza, oppure i dati sono scarsi;

NR (non raccomandabile) – non si può escludere un aumento del rischio di effetti dannosi poiché ci sono studi che sostengono la presenza di un rischio o per la mancanza di dati a sostegno della sicurezza;

E (evitare) – farmaci per i quali il rischio per il feto supera il beneficio atteso per la madre

prosegue da pag 1

Pensiamo invece che sia fondamentale sensibilizzare i lettori sul tema dei conflitti di interesse, far loro capire il peso che hanno, rendendo palesi i conflitti stessi.

In tal senso bisognerebbe:

- avere una dichiarazione di conflitti di interesse per ogni membro della redazione, da conservare e aggiornare
- avere una dichiarazione di conflitti di interesse da parte degli autori degli articoli che indichino se hanno conflitti rispetto al tema che viene trattato
- indicare sempre, per ogni articolo della bibliografia, se questo ha o no conflitti di interesse dichiarati e di che livello.

Quest'ultimo punto che realizza solo *Focus* tra tutti i bollettini ISDB è la vera novità per le riviste di divulgazione come le nostre perché consente al lettore di avere un atteggiamento critico rispetto a quanto legge e di farsi una propria opinione non sulla base di quanto dice l'autore, ma anche di quanto solide e non influenzate da conflitti di interesse sono le fonti citate. Non è da sottovalutare il fatto che un numero non indifferente di bollettini/riviste ISDB verrebbe declassato a essere di secondo livello!

Giampaolo Velo<sup>1</sup>, Mauro Venegoni<sup>2</sup>, Pietro Dri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Università e AOUI di Verona, <sup>2</sup> CFV Regione Lombardia, <sup>3</sup> Zadig

Tuttavia, per quanto l'uso di farmaci in gravidanza e allattamento debba essere sempre il più possibile limitato, in alcuni casi la gravità e l'intensità degli attacchi è tale da non poterne fare a meno. Un trattamento non ottimale dell'emicrania può avere conseguenze rilevanti per la madre e per il feto che comprendono malnutrizione, disidratazione, privazione del sonno, stress, e depressione.<sup>3</sup> Alcuni studi hanno rilevato inoltre un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari, quali ictus, ipertensione gestazionale e preeclampsia.<sup>4</sup> Pertanto fornire un trattamento antiemicrania adeguato nelle donne in gravidanza è imperativo, anche se la scelta dei farmaci può rappresentare una sfida. Molti dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'emicrania non hanno infatti una documentazione di sicurezza sufficiente a garantirne l'uso gestazionale o nell'allattamento. Per il trattamento si usano principalmente paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei e triptani. Per la prevenzione dell'emicrania sono utilizzati principalmente betablocanti, antiepilettici, e antidepressivi triciclici. La possibilità di utilizzare o meno questi farmaci in gravidanza e allattamento può dipendere dal periodo gestazionale e puerperale specifico. La tabella a pagina precedente riassume in maniera schematica quali siano le scelte raccomandabili.<sup>5</sup>

#### Bibliografia

1. Neurology 2007;68:343-9. **CDI** □□□
2. Neurology 1999;53:S26-8. **CDI** NS
3. Postgrad Med 2004;115:39-44, 47-50.
4. Brit Med J 2009;338:b664. **CDI** □□□
5. Nat Rev Neurol 2015;11:209-19. **CDI** ■□□

## Iscriviti alla Newsletter nel sito

[www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)

Ogni 15 giorni riceverai  
le notizie aggiornate  
di farmacovigilanza

*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 XXI - n. 88, maggio-giugno 2015  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo (UNIVR, AOUI Verona)

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)

**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri (Zadig)

**Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:**

Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

**Comitato di redazione**

**coordinatore:** L. Magro<sup>3</sup>

C. Biagi<sup>1</sup>, E. Buccellato<sup>1</sup>, A. Cocci<sup>2</sup>, A. Conforti<sup>3</sup>, R. Leone<sup>3</sup>, O. Leoni<sup>2</sup>, U. Moretti<sup>3</sup>, D. Motola<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>2</sup> Centro FV Lombardia, <sup>3</sup> Centro FV Veneto,

<sup>4</sup> Università di Firenze, <sup>5</sup> Università di Pisa, <sup>6</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)

**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia

**Redazione**

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi",

p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona

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

e-mail: [focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it)

sito: <http://www.farmacovigilanza.eu>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza*

è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.