

# FOCUS

## farmacovigilanza



► GENNAIO - FEBBRAIO 2015 ◀

### Il caso dabigatran: l'importanza della trasparenza

**Monia Donati, Mauro Melis**  
*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Unità di Farmacologia, Università di Bologna*

“**C**an we rely on RE-LY?” era nel 2009 il titolo dell'editoriale del *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> a commento dello studio RE-LY<sup>2</sup> di confronto tra il dabigatran (110 e 150 mg), primo esponente della classe dei nuovi anticoagulanti orali, e il warfarin in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, a rischio di ictus. Da questo studio è emerso che entrambi i dosaggi di dabigatran erano non inferiori al trattamento con warfarin in termini di efficacia (ictus e embolia sistemica); inoltre, alla dose di 150 mg il dabigatran era più efficace rispetto al gruppo di confronto, mentre al dosaggio di 110 mg risultava superiore in termini di sicurezza (sanguinamenti maggiori).

#### Uno studio affidabile?

Nonostante alcune riserve, secondo gli editorialisti lo studio poteva essere considerato affidabile. Tuttavia, già al momento della richiesta di autorizzazione del farmaco l'FDA aveva sollevato dubbi circa il disegno e la qualità dei dati; l'approvazione del farmaco, avvenuta nel 2010 negli Stati Uniti e nel 2011 in Europa, era quindi stata ritardata a fronte della richiesta di ulteriori dati alla Boehringer, l'azienda produttrice.

A cinque anni dall'editoriale del *New England Journal of Medicine*, il *British Medical Journal* ha pubblicato un'inchiesta sulla mancanza di trasparenza dei dati forniti alle agenzie regolatorie dalla Boehringer.<sup>3</sup> L'impiego del nuovo anticoagulante a dosi fisse, senza necessità di monitoraggio dei livelli ematici è stato il messaggio principale con il quale l'azienda ha lanciato il dabigatran sul mercato e ha così po-

tuto beneficiare dei vantaggi concessi dalle agenzie regolatorie per promuovere lo sviluppo di farmaci innovativi. Questo ha permesso di registrare il farmaco presentando i risultati di un solo studio, il RE-LY appunto, anziché di 2 studi, come richiesto dalla normativa statunitense per farmaci privi del requisito dell'innovatività. I dati presentati in quest'unico studio e le evidenze sulle quali si sono basate le principali linee guida nella raccomandazione all'utilizzo del dabigatran sembrano ora incompleti. I familiari di alcuni pazienti arruolati nel trial registrativo e deceduti per emorragia in corso di trattamento hanno intentato una causa nei confronti della Boehringer, che ha registrato questi casi come “eventi cardiovascolari”, senza specificare la presenza dell'evento emorragico. L'azienda avrebbe inoltre omesso informazioni importanti sul monitoraggio delle concentrazioni ematiche del dabigatran e di aggiustare la dose di farmaco con riduzioni rispetto al warfarin del rischio di sanguinamento stimate intorno al 30-40%, senza alcun effetto sul rischio di comparsa di ictus.

#### Non serve il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche?

La questione della necessità di monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran era già stata sollevata sia dall'FDA, durante l'iter di registrazione e approvazione, sia dall'EMA. Da documenti EMA del 2010 è emerso che l'azienda produttrice in fase di registrazione aveva comunicato all'Agenzia il limite massimo di concentrazione plasmatica di dabigatran (pari a 200 ng/ml) al di sopra del quale ipotizzare un aumento del rischio di sanguinamento.

La domanda che si pone l'indagine riportata dal *British Medical Journal* è: “La Boehringer aveva fornito queste informazioni anche all'FDA? E se l'EMA era in possesso di questi dati, perché non li ha condivisi con i medici prescrittori?”. La Boehringer ha in seguito voluto precisare di non aver mai indicato un valore limite di concentrazione plasmatica. Inoltre, l'FDA aveva affrontato la problematica della notevole variabilità legata al profilo farmacocinetico del dabigatran, per cui a parità di dosaggio la concentrazione plasmatica del farmaco poteva variare fino a 5 volte. Tali preoccupazioni non hanno comunque condizionato l'approvazione del farmaco. Documenti confidenziali interni all'azienda e resi pubblici in sede di dibattito processuale, hanno portato alla luce la bozza di un articolo, scritta nel 2011 ma pubblicata da Reilly<sup>4</sup> solo nel 2014, nella quale si parlava chiaramente del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran per migliorare il rapporto rischio-beneficio del farmaco. Tali risultati sono stati omessi nella versione pubblicata dell'articolo, che si limita a suggerire il monitoraggio della funzionalità renale dei pazienti, prima e durante il trattamento con dabigatran, al fine di

### Sommario

- 3 Le giuste preoccupazioni per le alte dosi di benzodiazepine
- 4 Sono sempre di più i visitatori del nostro sito Internet
- 5 Attenzione all'uso di FANS nei bambini
- 7 Lo strano colore della lingua di Giulia



ridurne il dosaggio in caso di compromissione della funzionalità renale.

Nel 2012 il dabigatran ha raggiunto lo status di *blockbuster*, con 1 miliardo di dollari di fatturato. Questo risultato va però di pari passo con l'elevato numero di segnalazioni spontanee raccolte per il dabigatran dall'FDA nel 2011: 542 casi di decesso e 2.367 di emorragie. Nello stesso periodo sono stati segnalati 72 decessi da warfarin.<sup>3</sup>

Questi dati dovrebbero far riflettere. È evidente infatti quale sia la necessità di studi indipendenti e sistematici sul corretto utilizzo di dabigatran (e di confronto con gli altri due farmaci di questa nuova categoria: apixaban e rivaroxaban), ma dovrebbe risultare altrettanto evidente l'importanza della trasparenza dei dati ottenuti dagli studi clinici, per i quali le aziende produttrici non avevano, fino a gennaio di quest'anno, nessun obbligo legale di condivisione nei confronti delle agenzie regolatorie.

### Le nuove procedure dell'Agenzia europea sulla trasparenza

Dopo circa due anni di discussioni e confronti sull'annoso dibattito legato al concetto di trasparenza nella sperimentazione clinica, a partire dal 1° gennaio 2015 sono finalmente disponibili le nuove procedure europee<sup>5</sup> che renderanno possibile la pubblicazione e l'accesso anche ai dati che troppo spesso non vengono divulgati dalle aziende farmaceutiche. Tali informazioni saranno disponibili solo per i medicinali autorizzati secondo procedura centralizzata. Prima di questa nuova *policy*, l'EMA consentiva su richiesta il rilascio di report sui trial clinici, secondo una politica di accesso ai documenti regolatori che era in vigore dalla fine del 2010.<sup>6</sup> L'intento dichiarato dall'EMA è quello da un lato di aumentare la fiducia e la comprensione da parte del pubblico sulle modalità con cui vengono prese le decisioni regolatorie, dall'altro di dare la possibilità a ricercatori universitari o indipendenti di rivalutare i dati contenuti nei Clinical Study Reports (CSR).

Il lungo percorso che ha portato alla stesura di questa nuova *policy* ha avuto origine a partire dal novembre 2012; la bozza è stata quindi resa disponibile a partire dal giugno dell'anno successivo per l'avvio della prima consultazione pubblica, con l'intento di soddisfare i bisogni dei vari *stakeholder*. Oltre un migliaio di commenti sono giunti all'EMA da parte di professionisti sanitari, industrie, università, agenzie regolatorie e associazioni di pazienti.

Tuttavia, nel maggio del 2014, l'EMA ha presentato una revisione di tale bozza che mostrava più di un punto controverso, tra cui la possibilità di visualizzare solo a video i documenti, senza poterli salvare, scaricare o semplicemente stampare. Inoltre, erano poste restrizioni sui termini di utilizzo dei dati, che obbligavano il singolo utente a esporsi personalmente in caso di azioni legali intentate dall'azienda farmaceutica. Un altro particolare alquanto discutibile riguardava la possibilità di oscuramento di dati, ritenuti confidenziali dal punto di vista commerciale da parte dell'azienda farmaceutica, facendo presagire il rischio di censura secondo convenienza.

Fortunatamente, e grazie anche al clamore mediatico generato dalla protesta per queste inaspettate modifiche,<sup>7</sup> nel giugno 2014 l'EMA ha fatto un passo indietro e il 2 ottobre scorso ha adottato la versione finale della procedura, con la

quale viene consentito l'accesso ai CSR attraverso due tipi di profilo: il primo che garantisce solo la visualizzazione dei dati a qualsiasi utente e il secondo, legato a una procedura di registrazione più restrittiva, pensato per personale accademico, che consente di scaricare, salvare e stampare le informazioni richieste. I dati non potranno essere utilizzati per ricerche a fini commerciali o per supportare una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale o per estensioni o variazioni rispetto a un'autorizzazione già concessa.

### Solo un piccolo passo avanti

Questo rappresenta tuttora solo un piccolo passo a completamento della prima fase del faticoso e lento processo sulla trasparenza dei dati clinici, che ne prevede una seconda, il cui obiettivo sarà quello di rendere pubblici anche i dati relativi ai singoli pazienti coinvolti nelle sperimentazioni.

Restano comunque diverse perplessità, prima fra tutte la rinuncia dell'EMA a richiedere regolarmente alle aziende la trasmissione di tutti i dati originali degli studi clinici in un formato che ne consenta una rianalisi da parte della stessa Agenzia, come annunciato nel 2012. La nuova procedura, inoltre, non si applica a richieste di autorizzazione presentate all'EMA prima del 1° gennaio 2015, come pure ai dati inerenti richieste di *line extension* o estensioni delle indicazioni per farmaci già autorizzati prima del 1° luglio 2015.

Di notevole rilievo è la possibilità, da parte dell'azienda farmaceutica, di oscurare informazioni che potrebbero minare la posizione competitiva o economica dell'azienda stessa, nonostante i dati dei trial clinici non siano considerati informazioni commerciali riservate. L'EMA ha comunque riconosciuto che, in circostanze limitate,<sup>5</sup> l'oscuramento di certi dati prima della pubblicazione potrà essere concesso. L'azienda potrà richiedere l'oscuramento anche di altre sezioni, oltre a quelle previste, qualora riesca a fornire una giustificazione adeguata. Ciò lascia uno spazio grigio piuttosto ampio, nel quale le grandi compagnie potranno muoversi ed eseguire vere e proprie censure dietro le quali celare informazioni che potrebbero incidere sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio di un medicinale. In questo modo, verrebbero intaccati quegli ottimi presupposti che hanno spinto l'EMA, e non solo, a compiere finalmente un passo in avanti verso la trasparenza.

La vicenda del dabigatran, così come altre emerse in passato (non dimentichiamo il caso dell'oseltamivir<sup>8</sup>) ci ricordano come il solo obbligo morale delle industrie farmaceutiche a rendere pubblici dati rilevanti per l'intera comunità scientifica non sia sufficiente a garantire la condivisione del sapere e a tutelare la salute dei pazienti.

### Bibliografia

1. N Engl J Med 2009;361:1200-2. CDI □□□
2. N Engl J Med 2009;361:1139-51. CDI ■■■■
3. Brit Med J 2014;349:g4670. CDI □□□
4. J Am Coll Cardiol 2014;63:321-8. CDI ■■■■
5. EMA/240810/2013.
6. EMA/110196/2006.
7. ISDB Newsletter 2014;29:5-6. CDI □□□
8. The Guardian 10 April 2014.



# Il fenomeno sommerso dell'uso di alte dosi di benzodiazepine

La terapia con benzodiazepine ad alte dosi va sconsigliata.

La sospensione – da eseguire in ospedale – richiede sempre molta cautela per i possibili gravi sintomi d'astinenza

**L**e benzodiazepine sono da più di 50 anni dei veri "best seller". La chiave del loro successo duraturo è riconducibile non solo alla maneggevolezza e alla diffusa prescrizione, ma anche alla loro potenzialità di indurre dipendenza e tolleranza, motivo per cui il loro uso è raccomandato per un tempo molto limitato. Tali raccomandazioni sono però state largamente disattese dai medici pratici, dagli enti di controllo governativi e, non va dimenticato, dai pazienti stessi.

Non è facile ignorare i rapidi benefici che tali farmaci apportano a condizioni molto diffuse come ansia e insonnia con effetti avversi limitati. Una delle chiavi per comprendere l'enorme diffusione delle benzodiazepine sta nella loro sostanziale assenza di tossicità acuta (salvo i casi di sovradosaggio). Contemporaneamente, però, l'uso cronico spesso comporta numerosi effetti avversi rilevanti tra cui deterioramento cognitivo, rischio di incidenti stradali e di cadute, dipendenza.

Uno degli ostacoli alla corretta comprensione del problema della dipendenza dalle benzodiazepine è stata la tacita accettazione, da parte di medici e pazienti, dell'uso a lungo termine di tali farmaci, fenomeno che coinvolge tra il 2 e il 7,5 % della popolazione dei paesi ad alto sviluppo economico. Inoltre è stata sottovalutata la situazione di quanti stabilmente usano alte dosi di benzodiazepine, fenomeno conosciuto ma sbrigativamente relegato al mondo marginale dei disturbi psichiatrici maggiori e dei tossicodipendenti. Questa visione è limitativa. La tolleranza, nel caso delle benzodiazepine, ha alcune caratteristiche peculiari rispetto ad altri farmaci d'abuso. La tossicità molto bassa delle benzodiazepine (diversa dagli oppiacei o dall'alcol) e la capacità di indurre tolleranza possono infatti portare a un sovradosaggio a volte davvero sorprendente. Per motivi non ancora chiariti (genetici? legati a determinati tipi di benzodiazepine?) esiste una quota significativa di utilizzatori di alte dosi di benzodiazepine monodipendenti che sviluppa tolleranza ma che non presenta disturbi psichiatrici maggiori.

La ricerca epidemiologica ha sostanzialmente trascurato gli utilizzatori di alte dosi di benzodiazepine. A oggi sono pochi gli studi che hanno valutato la qualità di vita in coloro che assumono benzodiazepine a lungo termine e ancor meno negli utilizzatori di alte dosi nella popolazione generale, nonostante le dimensioni significative del fenomeno. Dai pochi dati esistenti, un uso superiore alle dosi massime consentite riguarda l'1,6% della popolazione svizzera, paese dove è molto più difficile ottenere una benzodiazepina senza ricetta rispetto all'Italia. Questi dati applicati alla popolazione italiana farebbero presumere che siano coinvolte, con intensità e gravità diverse, alcune centinaia di migliaia di italiani. Una quota rilevante di questi farmaci sfugge inoltre alla prescrizione medica, trovando nella concessione senza regolare ricetta la propria fonte di approvvigionamento.

La mancata focalizzazione della dipendenza da benzodiazepine ha portato a indicare la pratica di scalare gradualmente le benzodiazepine come unico sistema per la sospensione. Generalmente la diminuzione lenta, se correttamente applicata, funziona negli utilizzatori a lungo termine, molto meno nel caso degli utilizzatori di alte dosi. In altre parole, se il *decalage* per i dipendenti da dosi terapeutiche è lungo e piuttosto impegnativo, avviene quasi impossibile negli utilizzatori di alte dosi.

Il problema è rilevante perché l'astinenza nei pazienti che prendevano alte dosi di benzodiazepine è un fenomeno molto mal tollerato e rischioso per la salute, con disturbi a livello della sfera ansiosa e del sensorio. In

alcuni casi possono verificarsi eventi maggiori come crisi epilettiche, potenzialmente (in via diretta o indiretta) letali.

Per gli utilizzatori di alte dosi di benzodiazepine dovrebbe imporsi un ricovero ospedaliero per gestire la sospensione della terapia. L'impostazione tradizionale prevede in questi casi, generalmente, una sostituzione con benzodiazepine a lunga emivita a dosi decrescenti, ma tale procedura è gravata da alti costi per la lunghezza dei ricoveri e da un'alta percentuale di abbandoni e di ricadute. E' questo l'ambito dove trova indicazione l'uso del flumazenil in infusione lenta.

Il flumazenil, somministrato per via parenterale rapida, viene usato in tutto il mondo per trattare l'overdose da benzodiazepine. E' considerato infatti un antagonista delle benzodiazepine. Dati sperimentali hanno però provato che se il flumazenil viene somministrato lentamente e in modo prolungato a pazienti tolleranti alle benzodiazepine, la sua azione è di agonismo parziale sui recettori delle benzodiazepine, riducendo in modo significativo sintomi e segni dell'astinenza da sospensione. Quando utilizzato nella disintossicazione da benzodiazepine in pazienti tolleranti, il flumazenil ha mostrato le seguenti azioni farmacologiche:

- rapida attenuazione dei sintomi e segni di astinenza;
- rapida normalizzazione e *up-regulation* dei recettori delle benzodiazepine;
- riduzione del *craving* (desiderio insaziabile);
- limitati tassi di ricaduta.

Dalle prime esperienze negli anni ottanta su piccole serie di pazienti a oggi sono stati pochi i lavori in letteratura e ancor meno i centri che hanno praticato la disintossicazione con flumazenil. La disintossicazione con infusione lenta di flumazenil stenta a divenire una "good practice", forse per la carenza di letteratura o per disinteresse del mondo accademico, nonostante che la dipendenza da benzodiazepine sia la più tipica forma di dipendenza iatrogena. Inoltre l'industria farma-

ceutica non ha alcun interesse ad approfondire questi problemi legati alle benzodiazepine: queste vecchie molecole sono infatti ancora tra i farmaci più venduti al mondo.

**Fabio Lugoboni, Marco Faccini, Rebecca Casari, Lorenzo Zamboni**  
 Medicina delle Dipendenze,  
 Azienda Ospedaliera Universitaria  
 Verona

**Bibliografia**

Addiction 2011;106:2086-109. **CDI** □□□  
 Int Clin Psychopharmacol 2007;22:292-8.  
 Br J Clin Pharmacol 2014;77:239-41.  
**CDI** □□□

# L'importanza sempre maggiore del sito Internet

I dati d'uso del nostro sito Internet ne dimostrano l'apprezzamento e l'utilità

Il nostro sito di farmacovigilanza ([www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)) sta crescendo nel tempo e ogni anno che passa aumenta i suoi contatti (Figura 1). Abbiamo condotto un'analisi mettendo a confronto i dati di utilizzo del 2013 con quelli del 2014. Il quadro che ne esce è di grande soddisfazione soprattutto nella prospettiva di disseminare il più possibile informazioni relative alla sicurezza dei farmaci. Il sito è infatti aperto anche al pubblico e non solo agli operatori sanitari, proprio per creare una sensibilità a questi temi, all'uso appropriato dei farmaci e all'importanza di segnalare gli eventi avversi.

## L'aumento dei visitatori

Dal confronto 2013-2014 salta subito agli occhi un notevole incremento dei singoli utenti, passati da 86.536 a 126.212 (aumento del 45,85%), che corrisponde a una media di oltre 10.500 utenti al mese, ossia in media 345 visitatori al giorno, con un picco massimo rilevato di 918 utenti in una sola giornata. Parallelamente è aumentato il nu-

mero di sessioni (+44,70%) e delle visualizzazioni di pagina (+24,56%). Nell'85% dei casi si è trattato di nuovi visitatori, mentre un 15% degli utenti ritorna nel sito per cercare nuove informazioni.

La maggior parte (78,2%) arriva al sito partendo dagli strumenti di ricerca (anzitutto Google), il 14,8% arriva al sito digitandone direttamente l'indirizzo e i restanti giungono da altri siti o dai social network. In particolare è aumentato del 130% il numero di visitatori che arriva da Facebook (1.399 sessioni rispetto alle 608 del 2013). Molto interessante è il cambiamento cui si è assistito riguardo ai dispositivi usati per collegarsi al sito (computer da tavolo, tablet o smartphone): nel 2013 il 73,26% degli utenti si collegava da PC, il 17,58% da smartphone e il 9,16% da tablet; nel 2014 il 59,22% si è collegato da PC, il 28,96% da smartphone e l'11,82% da tablet. Il collegamento da dispositivi mobili sta quindi rapidamente erodendo quello da dispositivi fissi, dato in linea con gli ultimi rilevati in Italia dove le sessioni di collegamento a Internet via dispositivo mobile avrebbero già superato quelle da dispositivo fisso.

## Le pagine più viste

Quali sono state le pagine più viste nel

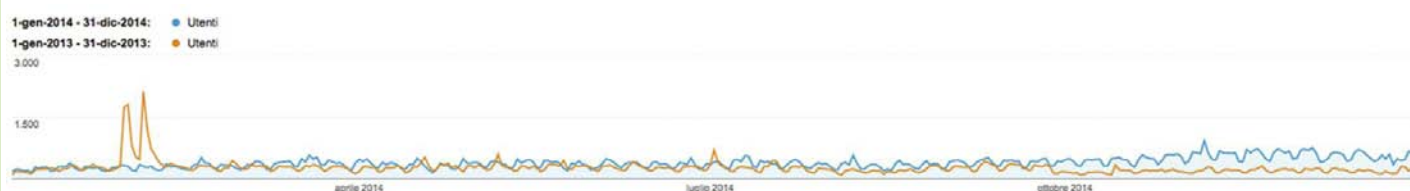
corso del 2014? Al primo posto come facilmente attendibile c'è la home page, l'articolo più cliccato è stato quello sulla tossicità dei mezzi di contrasto per via endovenosa (8.939 visualizzazioni), seguito da quello sul confronto degli antidepressivi (7.519), lasciando sul gradino più basso del podio l'informazione AIFA su domperidone e cuore (5.712).

Se gli utenti arrivano soprattutto dai sistemi di ricerca, quando però arrivano nel sito atterrano già sulla pagina che vogliono trovare, perché il sistema di ricerca interno al sito è usato soltanto nell'1,35% delle visite (1.994 ricerche in un anno) e i 3 termini più ricercati nel 2014 sono stati domperidone, statine e levofloxacina, seguiti da paracetamolo e farmaci biologici. Tra l'altro anche il tempo medio trascorso sulla pagina dagli utenti è significativamente aumentato dal 2013 al 2014, passando da 1 minuto e mezzo a oltre due minuti.

## La distribuzione geografica

Come si vede dalla Figura 2 gli utenti sono diffusi in tutte le province del territorio italiano anche se ovviamente in assoluto il numero di frequentatori è maggiore nelle grandi metropoli (ai primi tre posti sono Milano, 19,73% del totale, Roma, 14,22%, e Napoli, 3,88%). Da ottobre 2013 è andata online anche

**Figura 1.** Numero di visitatori del sito [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu) a confronto tra 2013 (in arancione) e 2014 (in azzurro). L'andamento a dente di sega è legato al minor numero di visitatori nel fine settimana, i picchi anomali a inizio 2013 sono legati a un alto numero di email inviate a operatori sanitari per far conoscere il sito



**Figura 2.** Distribuzione geografica per provincia delle sessioni di farmacovigilanza.eu (l'area del cerchio è proporzionale al numero delle sessioni)



## I DATI DELLA NEWSLETTER ELETTRONICA

Ogni 15 giorni viene spedita via email agli iscritti la Newsletter del sito [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu).

L'iscrizione è gratuita (è semplicissimo, basta registrarsi nel sito indicando nome, cognome, email e attività) e si ricevono così direttamente nella propria posta elettronica le informazioni di farmacovigilanza contenute in *Focus Farmacovigilanza* o pubblicate nelle altre sezioni del sito.

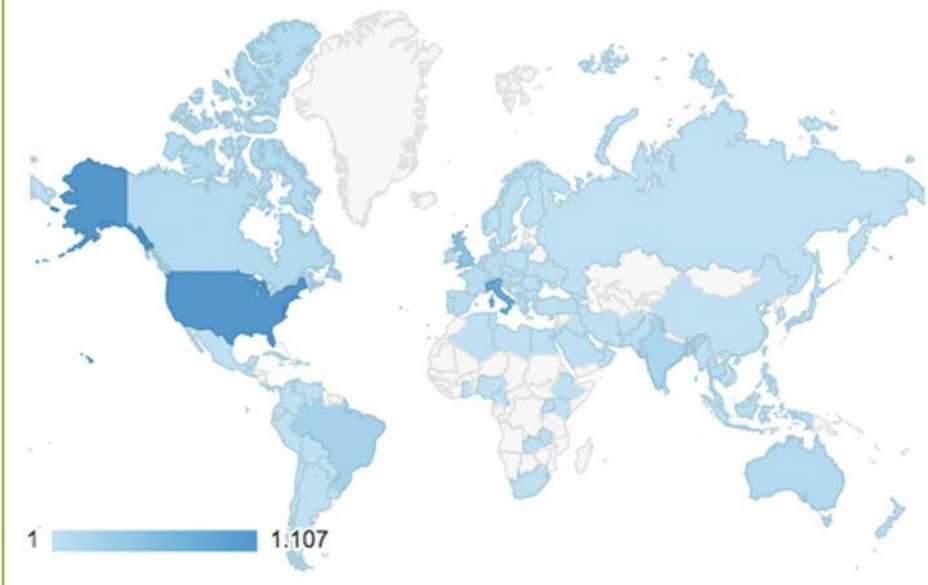
Dal 2013 al 2014 il numero di iscritti è aumentato del 14% passando da 1.898 alla fine del 2013 a 2.163 alla fine del 2014.

Il numero della newsletter che ha avuto più successo è stato proprio l'ultimo di dicembre 2014 (n. 22-2014) che è stato aperto dal 78% dei riceventi, i quali hanno cliccato ben 1.041 link della newsletter verso gli articoli del sito.

L'invito ai lettori di *Focus* è di iscriversi alla newsletter per rimanere sempre aggiornati sui temi di farmacovigilanza.



**Figura 3.** Distribuzione geografica per paese delle sessioni di pharmaco-vigilance.eu



la versione inglese del sito ([www.pharmaco-vigilance.eu](http://www.pharmaco-vigilance.eu)).

E' stato pertanto possibile confrontare i dati solo per periodi analoghi (dal 25 ottobre al 31 dicembre dei due anni). In tale periodo il numero degli utenti è aumentato del 738% (da 150 a 1.258) e così quello delle sessioni. In totale nel 2014 gli utenti del sito in lingua inglese sono stati 3.566. I maggiori frequentatori sono stati gli statunitensi (1.107), i britannici (402) e i brasiliani (233).

La Figura 3 mostra comunque come il sito sia stato visitato da utenti di gran parte dei paesi del mondo, fatta eccezione per alcune aree dell'Africa e dell'Asia centrale.

**Pietro Dri**  
Zadig

## Rubrica Farmaci e bambini

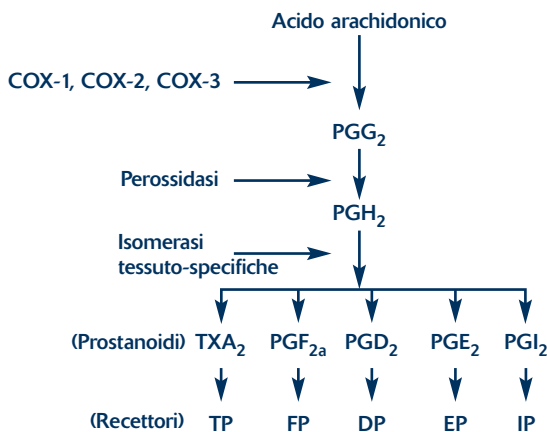
a cura di **Michele Gangemi**<sup>1</sup> ed **Enrico Valletta**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra di famiglia, AUSL 20, Verona; <sup>2</sup> UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

### Tenere a mente il danno renale da FANS

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono impiegati in pediatria come antipiretici, antinfiammatori e analgesici. Sono prodotti a elevata biodisponibilità, sono metabolizzati nel fe-

gato e, alcuni (naprossene, ibuprofene, ketoprofene) parzialmente anche nel rene. Il loro meccanismo d'azione è ben noto: inibiscono la sintesi dei prostanoidei a opera degli enzimi cicloos-

**Figura 1.** Dall'acido arachidonico ai prostanoidi (modificata da 3)


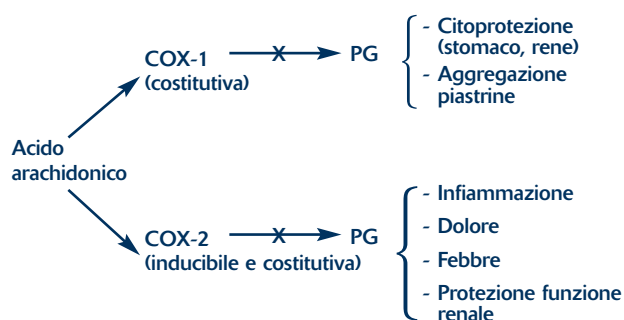
sigenasi (COX) a partire dall'acido arachidonico.<sup>1,2</sup> PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub> sono convertite da isomerasi tessuto-specifiche nelle cinque principali classi di prostanoidi che esplicano la loro azione modulatrice sull'infiammazione attraverso il legame a recettori specifici (vedi Figura 1).

Tutti i maggiori prostanoidi sono sintetizzati nel rene: PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> in particolare sono importanti nel regolare la funzione. La PGI<sub>2</sub> è un potente vasodilatatore la cui sintesi a opera della COX-2 aumenta in condizioni di stress e che regola, insieme al TXA<sub>2</sub>, il flusso ematico renale. La PGE<sub>2</sub> è il prostanoidi più rappresentato nel rene, è anch'essa un vasodilatatore, regola l'escrezione dei sali e dell'acqua e la produzione della renina. In situazioni di potenziale rischio di danno renale (per esempio, ischemico) la sintesi di PGE<sub>2</sub> può aumentare anche di 10 volte.

### FANS, prostaglandine e rene

Sia gli effetti terapeutici sia gli effetti avversi dei FANS dipendono dalla loro capacità (diversa da composto a composto) di inibire COX-1 e COX-2 (vedi Figura 2).<sup>3</sup>

L'1-5% dei soggetti che utilizzano FANS possono avere effetti avversi a livello renale (insufficienza renale acuta o cronica, necrosi papillare, nefropatia interstiziale acuta, iperpotassiemia, ritenzione di sodio e acqua).<sup>1,3</sup> In particolare, i pazienti con nefropatia cronica preesistente hanno un più elevato rischio di progressione del danno renale.<sup>4</sup> La nimesulide ha una prevalente azione anti COX-2, il sodio salicilato agisce in misura analoga

**Figura 2.** Effetto dell'inibizione (X) dei FANS su COX-1 e COX-2 (modificata da 3)


su COX-1 e COX-2, ibuprofene, naprossene, acido acetilsalicilico, indometacina, ketoprofene, flurbiprofene e ketorolac sono più attivi nell'inibizione di COX-1.

Gli effetti tossici sul rene derivano dalla soppressione dell'effetto protettivo che le prostaglandine hanno sul circolo renale in caso di riduzione del volume circolante. In questa evenienza, l'effetto vasoconstrictore delle catecolamine che mira a preservare la pressione del circolo viene antagonizzato a livello del rene dalla produzione locale di prostaglandine che esercitano un'azione vasodilatatrice sulle arteriole preglomerulari.<sup>5</sup> Come effetto combinato dell'insufficiente volume circolante e dell'azione dei FANS si può realizzare un'ischemia renale e una necrosi tubulare con riduzione del filtrato glomerulare e della natriuresi. Da questo punto di vista non è possibile determinare una graduazione della tossicità renale per i diversi FANS, non esistendo dati comparativi sufficienti.

### FANS e tossicità renale

L'incidenza della nefrotossicità da FANS nel bambino non è nota. Il profilo di tollerabilità di questi farmaci è verosimilmente buono nella gran parte della popolazione pediatrica trattata. Tuttavia, in particolari condizioni cliniche – disidratazione, emorragia, insufficienza cardiaca o epatica, ipoalbuminemia, nefropatie preesistenti, trattamenti prolungati e/o a dosaggio elevato – il rischio cresce sensibilmente.<sup>6,7</sup> Inoltre, sono stati segnalati danni renali acuti in bambini non disidratati trattati con naprossene, diclofenac, ibuprofene, ketorolac e paracetamolo.<sup>8,9</sup> Il 40% dei neonati trattati con indometacina per la chiusura del dotto arterioso presenta qualche segno di tossicità renale e, in alcuni casi, insufficienza renale irreversibile.<sup>6,10</sup> Anche l'esposizione in utero all'indometacina (come tocolitico o nel trattamento del polidramnios) è stata ripetutamente associata a oligo-anuria e insufficienza renale transitoria nel neonato.<sup>11</sup> Il 2,7% dei bambini con danno renale acuto ha assunto FANS, generalmente alla dose raccomandata<sup>4</sup> e il danno può insorgere anche dopo 1-5 giorni dalla somministrazione del farmaco.<sup>6</sup> Nel 30% dei casi può residuare un minimo danno della funzione renale.<sup>12</sup>

È bene che il pediatra conosca e tenga a mente i possibili effetti dei FANS sul rene, individuando i potenziali fattori di rischio aggiuntivo (la disidratazione e le preesistenti nefropatie anzitutto), evitando i farmaci con un minore profilo di sicurezza (per esempio, indometacina, rofecoxib, diclofenac) e ponendo attenzione alla correttezza del dosaggio e alla durata della terapia.

### Bibliografia

1. J Pharm Pharm Sci 2013;16:821-47. **CDI** □□□
2. Rheumatol Intern 2012;32:1491-1502. **CDI** ■■■□
3. Expert Opin Drug Saf 2009;8:669-81. **CDI** □□□
4. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:745-51. **CDI** □□□
5. J Pediatr 2013;162:1153-9. **CDI** □□□
6. Pediatr Nephrol 2008;23:2159-73. **CDI** NS
7. Curr Opin Pediatr 2011;23:208-14. **CDI** NS
8. Pediatr Nephrol 2005;20:1295-8. **CDI** NS
9. Clin Pediatr 2006;45:771-3. **CDI** NS
10. J Pediatr 2003;143:203-7. **CDI** NS
11. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15:1461-72.
12. Nature Rev Nephrol 2010;6:461-70.



# Lo strano colore della lingua di Giulia

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

Giulia è una bimba di 3 anni in buona salute con in anamnesi un episodio di sindrome di Kawasaki avvenuto all'età di un anno e risoltosi in breve tempo. Nei primi anni di vita non ha mai sofferto di patologie respiratorie o infezioni all'orecchio, ma poco dopo l'inizio dell'asilo ecco la prima otite! La bambina viene vista dal pediatra che diagnostica un'otite media acuta. Viene così posta in monoterapia con amoxicillina per bocca al dosaggio di 3 ml/3 volte al giorno per 10 giorni. In concomitanza viene somministrato un antidismicrobico intestinale. Dopo 8 giorni dalla prima somministrazione la pediatra rivede la bimba per un controllo e in quell'occasione riscontra un'anomala condizione della lingua: essa ha una colorazione scura, è patinata posteriormente ed è più chiara anteriormente con aspetto villosa, senza presenza di candidosi. La condizione permane anche nei giorni successivi e la mamma riferisce anche l'insorgere di alitosi. Si richiede pertanto la consulenza di uno specialista dermatologo che formula la diagnosi di "lingua villosa nera". In accordo con la pediatra, si decide di sospendere l'antibiotico in uso, nonostante la reazione insorta non sia segnalata sul riassunto delle caratteristiche del farmaco (RCP). Per risolvere completamente l'otite, si imposta una terapia con azitromicina per bocca al dosaggio di 150 mg/die per 5 giorni. Per trattare invece la lingua, si consiglia di spazzolarla con uno spazzolino morbido al fine di velocizzare la regressione e di effettuare un'accurata igiene orale aiutandosi con l'utilizzo di collutori al bicarbonato in modo da alcalinizzare l'ambiente orale (i collutori con clorexidina avrebbero potuto, invece, aggravare la discromia). Dopo un mese dalla sospensione della terapia con amoxicillina, il problema della lingua di Giulia è definitivamente risolto.

## Una eziologia multifattoriale

La lingua villosa nigra o lingua nera pelosa è una condizione medica benigna prevalentemente asintomatica, caratterizzata da ipertrofia e/o ridotta desquamazione delle papille filiformi presenti sul dorso linguale, che appare colorato dal marrone scuro al nero. La lingua villosa può presentarsi anche bianca, verde, blu o gialla.<sup>1,2,3</sup> La particolare colorazione sembra dovuta all'accumulo di batteri o funghi pigmentati all'interno delle papille filiformi eccessivamente allungate.<sup>2,4</sup> La diagnosi è essenzialmente di tipo clinico e i sintomi talvolta associati sono: alterazione del gusto, sensazione di gusto metallico in bocca, alitosi, sensazione di soffocamento o solletico, nausea, xerostomia.<sup>1,2,5</sup> L'eziologia rimane ancora poco chiara ed è spesso multifattoriale, ossia risultante dalla combinazione di problematiche locali e sistemiche. Numerosi sono infatti i fattori predisponenti quali il fumo, l'assunzione di antibiotici per via topica o sistemica o di bismuto o di terapia corticosteroidica sistemica, la scarsa igiene orale, le infezioni da lieviti e la radioterapia.<sup>1</sup> Il meccanismo con cui il farmaco provoca tale condizione non è chiaro. La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età e varia nel genere, risultando tre volte più frequente negli uomini rispetto alle donne, per la presenza di maggiori fattori di rischio.<sup>1</sup> In letteratura si trovano vari case report di insorgenza di lingua villosa nera in adulti come pure nei bambini, nei quali, comunque, tale reazione non è frequente.<sup>6,7</sup> Nel caso di Giulia è possibile che la reazione sia insorta in seguito alla terapia antibiotica, nonostante non sia presente nell'RCP della specialità prescritta alla bambina. La Banca dati Micromedex riporta che tale reazione è segnalata solamente in alcuni RCP di farmaci in commercio anche in Italia.<sup>8</sup> Da segnalare, però, che l'insorgenza della lingua nera villosa è nota, sia in Italia sia in altri paesi, per l'associazione amoxicillina più acido clavulanico. Nella Banca dati italiana di segnalazione di reazioni avverse sono presenti altre 3 segnalazioni di lingua nera conseguente a terapia con amoxicillina, mentre il Database olandese fino al 2009 ha ricevuto 37 segnalazioni relative a

questa coppia farmaco/reazione.<sup>9</sup> Tuttavia non è da escludere il fattore predisponente in anamnesi.

Attualmente non esistono linee guida per il trattamento della lingua villosa nera e la risposta alla terapia curativa prescritta dipende molto dalle condizioni di base e dal rispetto della stessa. Negli adulti la condizione patologica può persistere per anni, mentre nei bambini si risolve solitamente entro poche settimane. La prima azione da mettere in atto è sicuramente la sospensione del potenziale agente incriminato e la modifica di eventuali fattori predisponenti (per esempio fumo e scarsa igiene orale). Benefici si possono ottenere anche dall'aumento dell'idratazione e della salivazione (magari tramite l'uso di gomme da masticare), dall'uso di uno spazzolino morbido per raschiare la lingua in modo da favorire la desquamazione delle papille cheratinizzate, dall'applicazione topica di bicarbonato di sodio o da risciacqui con soluzione diluita di perossido di idrogeno. Raramente si rende necessaria l'escissione chirurgica per risolvere la condizione patologica.<sup>1,2,6</sup> Nel caso di Giulia nell'arco di un mese c'è stata una completa regressione della condizione grazie alla sospensione del farmaco sospetto associata a un'accurata igiene orale.

Elena Arzenton<sup>1</sup>, Ilaria Mattei<sup>2</sup>, Lia Vittoria Gardin<sup>3</sup>,  
Lara Magro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> USO Farmacologia AOUI Verona, <sup>2</sup> Medico specialista in dermatologia e venereologia, <sup>3</sup> Pediatra di libera scelta

### Bibliografia

- World J Gastroenterol 2014;20:10845-50. **CDI NS**
- Pharmacotherapy 2010;30:585-93. **CDI NS**
- Arch Dermatol 1999;135:177-81. **CDI NS**
- N Engl J Med 2007;357:2388. **CDI NS**
- Cleve Clin J Med 2008;75:847-8. **CDI NS**
- CMAJ 2012;184:68. **CDI** □□□
- J Paediatr Child Health 2008;44:377-9. **CDI NS**
- Database Micromedex 2.0: accesso 07/01/2015.
- Database Lareb 2.0: accesso 13/01/2015.

## FANS e anastomosi

L'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei dopo un intervento chirurgico sull'intestino potrebbe aumentare il rischio di complicanze dell'anastomosi.

Il ricorso a questi farmaci a scopo antinfiammatorio dopo un'operazione è molto comune, ma alcuni recenti piccoli studi hanno messo in dubbio la loro sicurezza riguardo alla buona guarigione delle anastomosi del tratto gastrointestinale.

Per questo motivo alcuni chirurghi statunitensi hanno deciso di condurre uno studio retrospettivo che ha coinvolto 13.082 pazienti ricoverati in 47 ospedali nello stato di Washington, operati all'intestino o per un intervento di chirurgia bariatrica o per un intervento di chirurgia colo-rettale.<sup>1</sup> Si considerava una somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei se questa era stata iniziata entro 24 dall'intervento.

Gli esiti valutati, a distanza di 90 giorni dall'operazione, erano le complicazioni dell'anastomosi (necessità di reintervento, stomia di salvataggio, revisione dell'anastomosi e drenaggio per via percutanea di un ascesso).

A tre mesi il tasso di deiscenza dell'anastomosi era sovrapponibile fra trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei e controlli (4,8% nei soggetti trattati con FANS rispetto a 4,2% nei non trattati,  $p=0,16$ ). Se però si correggeva il dato per una serie di possibili fattori di confondimento, i farmaci antinfiammatori non steroidei si associavano a un aumento del 24% del rischio di deiscenza dell'anastomosi (odds ratio: 1,24, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,56,  $p=0,04$ ), con particolare riguardo alla chirurgia colo-rettale non elettiva, per la quale il tasso di deiscenza dell'anastomosi si attestava al 12,3% nei pazienti trattati con farmaci an-

tinfiammatori non steroidei rispetto all'8,3% nei soggetti non trattati (odds ratio: 1,70, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 2,68,  $p=0,01$ ).

La conferma da parte di questo studio di un'associazione tra FANS e complicanze dell'anastomosi in caso di chirurgia intestinale consiglia una certa cautela nell'uso di questi farmaci come antidolorifici dopo un intervento di questo tipo. La loro indubbia utilità sotto altri aspetti impone comunque che vengano fatte ulteriori ricerche al riguardo.

1. *JAMA Surg* 2015;DOI:10.1001/jamasurg.2014.2239.

CDI □□□



## Formaldeide e sigarette elettroniche

Una lettera al *New England Journal of Medicine*, scritta da cinque ricercatori della Portland State University, riporta l'attenzione sulla sicurezza delle sigarette elettroniche e in particolare sulla formazione di formaldeide.<sup>1</sup>

I liquidi delle sigarette elettroniche sono tipicamente soluzioni di glicole propilenico, glicerolo o entrambi, più nicotina e aromatizzanti. Durante il processo di *vaping* delle sigarette elettroniche si formano degli emiacetali contenenti formaldeide, un prodotto noto di degradazione del glicole propilenico che reagisce con il glicole propilenico stesso e il glicerolo durante la vaporizzazione per produrre emiacetali. In campionamenti eseguiti sull'aerosol prodotto dalle sigarette elettroniche, più del 2% delle molecole di solvente totali sono convertite in agenti che rilasciano la formaldeide, raggiungendo concentrazioni superiori a quelle della nicotina.

Non è noto quale sia il comportamento degli agenti rilascianti la formaldeide nelle vie respiratorie, ma è noto che la formaldeide è posta dallo IARC di Lione nel gruppo 1 delle sostanze cancerogene. Negli esperimenti condotti oltreoceano si è calcolato che un utilizzatore di sigarette elettroniche che "vaporizza" a una velocità di 3 ml al giorno potrebbe inalare  $14,4 \pm 3,3$  mg di formaldeide al giorno. Secondo gli autori si tratta di una stima conservativa, che sottostima i valori. A confronto, una sigaretta tradizionale in media rilascia circa 150 µg di formaldeide, cioè 3 mg per un pacchetto di 20 sigarette. Presupponendo che l'inalazione degli agenti rilascianti formaldeide comporti lo stesso rischio per unità di formaldeide di quello associato a inalare la stessa formaldeide in forma gassosa, allora l'uso della sigaretta elettronica a lungo termine è associato a un rischio incrementale di cancro durante la vita di  $4,2 \times 10^{-3}$ . Un rischio che sarebbe significativamente più alto di quello associato al fumo di sigaretta a lungo termine.

1. *N Engl J Med* 2015;372:392-4. 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 XXI - n. 86, gennaio-febbraio 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>, S. Scotto<sup>2</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. Scuro 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.