

# FOCUS

## farmacovigilanza



► NOVEMBRE 2013 ◀

## Sicurezza degli antipsicotici atipici in pediatria

**Domenico Italiano e Edoardo Spina**  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università di Messina

Nell'ultimo decennio gli antipsicotici atipici hanno progressivamente sostituito i farmaci di prima generazione in virtù di un più favorevole profilo di tollerabilità, in particolare per la minore frequenza di effetti neurologici di tipo extrapiramidale.<sup>1</sup> Da alcuni anni gli antipsicotici atipici sono ampiamente utilizzati anche in età pediatrica per il trattamento di bambini e adolescenti con disturbi psicotici e comportamentali. Tuttavia le indicazioni d'uso ufficialmente riconosciute in età pediatrica sono ristrette. In Italia, risperidone e aripiprazolo sono indicati per il trattamento della schizofrenia a partire dai 13 anni di età e del disturbo bipolare oltre i 10 anni di età. Inoltre, gli stessi farmaci sono indicati per il trattamento dell'aggressività associata a disturbo autistico oltre i 5 anni. Bisogna tuttavia ricordare che nella pratica clinica l'utilizzo degli antipsicotici atipici in età pediatrica travalica spesso le indicazioni autorizzate, andando a costituire un ampio uso *off label*. In particolare, oltre alle indicazioni sopracitate, è comune l'uso dei nuovi atipici per il controllo di comportamenti impulsivi e aggressivi in corso di svariate condizioni quali sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disturbo ossessivo-compulsivo, ritardo mentale, disturbi della condotta, sindrome di Tourette e disturbi del comportamento alimentare.<sup>2</sup> L'uso di antipsicotici atipici in età pediatrica è costantemente aumentato negli ultimi anni.<sup>3</sup> Nel Regno Unito le prescrizioni di antipsicotici per pazienti tra i 7 e i 12 anni sono triplicate tra il 1992 e il 2005 e in particolare quelle di farmaci di seconda generazione sono aumentate di 60 volte.<sup>4</sup> Tale tendenza si è ulteriormente accentuata negli anni successivi. La percezione di una maggiore sicurezza di questi farmaci è probabilmente uno dei fattori che ha contribuito alla loro aumentata utilizzazione in ambito pediatrico. Tuttavia anche l'uso dei nuovi antipsicotici è associato alla comparsa

## Le nuove sfide di Focus

Il primo numero di *Focus* venne alla luce nel maggio del 1994, quasi vent'anni fa, e si proponeva come "mezzo di informazione e collegamento tra sanitari nel campo della sicurezza dei farmaci". Caratteristiche sono sempre state la scelta degli argomenti di particolare attualità e interesse, la chiarezza della lettura e la concisione dei testi, sperando così che il lettore non avesse il tempo di annoiarsi. La distribuzione gratuita a tappeto delle copie cartacee (circa 12.000 a numero) agli operatori sanitari del Veneto, ma anche a un numero ristretto in altre regioni, ne ha fatto una rivista medica molto letta in Italia. Essendo stato interessato a tale avventura sin dagli inizi, spero mi perdonerete una piccola lacrima ora che la versione cartacea, alla quale ero molto affezionato, scomparirà con questo numero. Ma *Focus* continuerà a vivere online dal 2014 e spero che continuerà ad avere il vostro gradimento. La versione on line (già disponibile nel sito [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)) porterà a un risparmio economico e di carta, con una diminuzione dell'impatto ambientale. E non è tutto, abbiamo pubblicato infatti anche l'edizione internazionale inglese del sito ([www.pharmaco-vigilance.eu](http://www.pharmaco-vigilance.eu)) nell'idea che l'informazione dovrebbe essere senza confini. E' un'importante sfida che speriamo dia ragione al nostro progetto anche in altri paesi.

Giampaolo Velo

di effetti indesiderati, in particolare di tipo metabolico e cardiovascolare, cui la popolazione pediatrica sembra essere particolarmente suscettibile.<sup>5,6</sup>

### Effetti metabolici

Diverse evidenze suggeriscono che bambini e adolescenti affetti da patologie psichiatriche abbiano un rischio aumentato di aumento ponderale e obesità.<sup>7</sup> All'aumento di peso inappropriato per l'età concorrono probabilmente stile di vita e di alimentazione, farmaci e la stessa neurobiologia del disturbo. In uno studio sugli effetti metabolici dei farmaci atipici condotto su bambini e adolescenti tra i 4 e i 19 anni il trattamento con olanzapina, e in minor misura quello con quetiapina e risperidone, si associava a un significativo incremento ponderale rispetto al gruppo di controllo, mentre minori variazioni di peso si registravano in pazienti trattati con aripiprazolo.<sup>8</sup> I pazienti trattati con olanzapina e quetiapina avevano anche livelli aumentati di colesterolo e trigliceridi. I risultati di questi studi, combinati con i dati sugli adulti, permettono di stabilire che il rischio di aumento di peso ed effetti metabolici è massimo con olanzapina e clozapina, seguite da risperidone, quetiapina, ziprasidone e aripiprazolo.<sup>5,9</sup> Un attento monitoraggio del peso corporeo è raccomandato

## Sommario

- 2 Cuore e metabolismo influenzati dai fluorochinoloni
- 3 Desta preoccupazione il cardiopalmo di Roberta
- 6 Gli ultimi segnali dal mondo
- 7 Naturali ma non sicuri per le vie respiratorie

>> segue a pagina 8

# Il rischio cardiovascolare e metabolico associato ai fluorochinoloni

I meccanismi delle reazioni avverse cardiovascolari e metaboliche associate ai fluorochinoloni sono ben spiegati e devono indurre cautela per un loro corretto uso

I fluorochinoloni sono antibiotici ad ampio spettro largamente utilizzati per il trattamento di infezioni, complicate e non, sostenute da batteri sensibili.

Sebbene mostrino una buona tollerabilità, i fluorochinoloni sono stati associati a diverse reazioni avverse clinicamente importanti e potenzialmente pericolose per la salute, tra cui anche quelle cardiovascolari (prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta) e metaboliche (ipo e iperglicemia), che sono oggetto di questo articolo.

La scelta del clinico nella prescrizione di una molecola fluorochinolonica dovrebbe essere guidata, oltre che dai dati di efficacia, anche da considerazioni relative alla sicurezza di tale classe di farmaci.

Una recente revisione pubblicata in letteratura pone l'attenzione sul rischio cardiovascolare e metabolico dei fluorochinoloni, delineando un profilo di sicurezza individuale che può fornire indicazioni ai medici per un utilizzo più razionale e più sicuro.<sup>1</sup>

Il confronto tra le diverse molecole è stato effettuato con un approccio di tipo descrittivo ed eziologico. La selezione di diversi tipi di studio (*case report*, studi osservazionali e trial clinici) consente una valutazione completa ed esauriente delle prove cliniche e farmacologiche relative alle problematiche di sicurezza dei fluorochinoloni.

Sebbene tutti i fluorochinoloni siano potenzialmente responsabili di reazioni cardiovascolari e metaboliche, la moxifloxacina, la levofloxacina e la ciprofloxacina hanno maggiori prove di associazione con il prolungamento dell'intervallo QT e la torsione di punta, mentre la levofloxacina con le alterazioni glicemiche.

## Il rischio cardiovascolare

Il nesso biologico dell'associazione tra farmaco e reazione cardiovascolare consiste nel blocco dei canali K<sup>+</sup>hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) cardiaci responsabili della formazione della corrente I<sub>Kr</sub> (*rapid delayer rectifier*). Il rischio per ciascuna molecola dipende dal grado di inibizione dei canali stessi.

Secondo quanto riportato in studi osservazionali e clinici, tra le molecole attualmente presenti in clinica la moxifloxacina è stata associata al maggior rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

L'associazione torsione di punta e antimicrobici è stata valutata in un'analisi del database statunitense di segnalazione spontanea di farmacovigilanza in un periodo di cinque anni (2004-2008): i fluorochinoloni e i macrolidi sono state le classi terapeutiche maggiormente coinvolte nei casi riportati di torsione di punta. Tra i primi, la moxifloxacina, la levofloxacina e la ciprofloxacina hanno mostrato un'associazione significativa con un odds ratio di segnalazione rispettivamente di 9,03 (limiti di confidenza al 95% da 6,43 a 12,72), 7,58 (limiti di confidenza al 95% da 5,70 a 9,95) e 6,49 (limiti di confidenza al 95% da 4,51 a 9,09).<sup>2</sup>

Risultati più rassicuranti, in termini di rischio cardiovascolare, sono stati osservati invece con la prulifloxacina, classificata da EMA come molecola a basso potenziale di induzione del prolungamento dell'intervallo QT.<sup>3</sup>

È comunque importante sottolineare che la comparsa di eventi cardiovascolari durante il trattamento con fluorochinoloni è spesso legata alla compresenza di morbilità (insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, alterazioni del ritmo) e farmacoterapia (amiodarone, betabloccanti, digitale).

## Il rischio metabolico

Il blocco dei canali del potassio nelle isole pancreatiche e il conseguente rilascio di insulina sembra essere il meccanismo più accreditato alla base degli episodi di ipoglicemia da fluorochinoloni. È sta-

ta proprio l'elevata incidenza di eventi disglicemici osservata negli utilizzatori della gatifloxacina che ha portato al suo ritiro dal commercio nel 2006. Gli studi descrittivi ed eziologici inclusi nella revisione hanno mostrato una maggiore associazione con la levofloxacina rispetto alla ciprofloxacina.<sup>1</sup> Come già osservato per gli eventi cardiovascolari, in quasi tutti i casi di alterazioni glicemiche descritti in letteratura erano presenti fattori predisponenti come il diabete, l'insufficienza renale e l'uso di farmaci ipoglicemizzanti.

## In pratica

L'impiego di fluorochinoloni nella pratica clinica dovrebbe essere valutato alla luce del profilo beneficio-rischio delle singole molecole e dei fattori predisponenti l'insorgenza di reazioni cardiovascolari e di alterazioni glicemiche. Entrambi gli eventi hanno mostrato un'insorgenza acuta, da poche ore per le complicanze metaboliche a poche settimane per le complicanze cardiovascolari, rivelatesi generalmente reversibili e dose-dipendenti. Pertanto la conoscenza di tali rischi da parte del medico è fondamentale, e solo grazie a questa si può avere un rapido riconoscimento degli eventi e un intervento tempestivo ai fini della risoluzione.

È importante anche il coinvolgimento del paziente, che dovrebbe essere educato a riferire segni e sintomi al proprio medico, al fine di collaborare al rapido riconoscimento dei potenziali eventi avversi.

L'approccio prescrittivo basato sulla conoscenza di eventuali differenze nel profilo di sicurezza delle singole molecole dovrebbe essere esteso anche ad altre classi terapeutiche, in modo da assicurare il miglior trattamento possibile per il singolo paziente.

**Alessandra Pugi, Alfredo Vannacci**  
Centro FV Regione Toscana

## Bibliografia

1. Expert Opin Drug Saf 2012;11:53-69. CDI □□□
2. Drug Saf 2010;33:303-14. CDI □□□
3. EMEA/CHMP/PhVWP/810358.

# Quanta paura, Roberta, per una compressa di antibiotico

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

Roberta, 64 anni, con regolari abitudini di vita, ha goduto di buona salute fino all'epoca della menopausa. Ha successivamente iniziato un trattamento ipocolesterolemizzante con una statina per l'inefficacia dei provvedimenti dietetici e una terapia antipertensiva prima con un ACE inibitore, poi con un sartano per l'accentuarsi di una tosse legata a una sindrome bronchitica cronica. Nell'inverno del 2013 Roberta ha avuto episodi infettivi ricorrenti delle vie aeree trattati dapprima con amoxicillina più acido clavulanico e successivamente con doxiciclina.

A seguito di un'ennesima e più impegnativa flogosi delle vie aeree la paziente viene sottoposta a una TAC del torace che evidenzia delle bronchiectasie serpiginose al lobo inferiore del polmone di sinistra. Viene, quindi, trattata con l'antibiotico-terapia già effettuata in passato seguita, in quest'ultima occasione, dalla somministrazione di azitromicina. A poche ore dalla prima somministrazione del farmaco, Roberta avverte un improvviso, fugace, cardiopalmo. Dopo la seconda somministrazione di antibiotico (mezza compressa secondo lo schema posologico dei cinque giorni), in piena notte, Roberta accusa nuovamente un più intenso e ingravescente cardiopalmo, accompagnato da tachipnea e da sensazione di morte imminente. Visitata dal marito (medico) questi riscontra elevati livelli pressori (195/110 mmHg), per i quali somministra una fiala di furosemide, e una tachiaritmia compatibile con una fibrillazione atriale o con una frequente e irregolare extrasistolia (30 battiti extrasistolici su una frequenza di 96 bpm). La sintomatologia e l'obiettività clinica gradualmente si attenuano col passare delle ore, tanto che al Pronto soccorso una valutazione elettrocardiografica rileva un ritmo sinusale, senza alterazioni del ritmo, una frequenza cardiaca di 83 bpm e un intervallo QTc allungato (438 msec). Dopo breve monitoraggio la donna viene dimessa e l'antibiotico sospeso.

La sensazione di cardiopalmo si ripresenta, tuttavia, anche se in modo sporadico, nei giorni successivi e per lungo periodo così da indurre il curante a sottoporre Roberta a un Holter. L'indagine, effettuata a distanza di tre mesi dall'episodio acuto, mostra un "ritmo sinusale, con fisiologiche variazioni della frequenza cardiaca; occasionali battiti ectopici sopraventricolari e numerosi ventricolari (n. 2.087). Considerata la situazione clinica nel suo complesso, non vengono prescritti farmaci antiaritmici. Confidando l'episodio a una nipote, Roberta si è sentita dire: "Sai zia, anni fa, durante la gravidanza, ho preso anch'io l'antibiotico azitromicina dei tre giorni e non sono mai stata così male, credevo di morire!".

## Il possibile rischio aritmogeno

E' noto da tempo che alcuni macrolidi, quali eritromicina e claritromicina, sono in grado di causare effetti proaritmici, che vanno da un allungamento asintomatico dell'intervallo QT fino alla comparsa di fenomeni, talora fatali, come le tachicardie polimorfe e le più temute "torsioni di punta".

L'eziopatogenesi di tali fenomeni riconosce fondamentalmente due cause: una di tipo farmacodinamico e una di tipo farmacocinetico. Nel primo caso, i macrolidi sarebbero in grado di inibire direttamente la corrente lenta  $I_{Kr}$ , originata dal canale del  $K^+$  hERG, indispensabile per la corretta ripolarizzazione delle cellule miocardiche.<sup>1</sup> La seconda causa è da ascrivere all'inibizione del citocromo CYP3A4, responsabile del metabolismo dei macrolidi, indotta da alcuni farmaci (per esempio alcuni antidepressivi e calcio-antagonisti). Pertanto, la contemporanea somministrazione di queste molecole sarebbe responsabile di un'interazione di tipo metabolico che porterebbe a un significativo aumento della biodisponibilità del macrolide, con una conseguente possibile insorgenza di fenomeni aritmici in soggetti predisposti.<sup>2</sup>

L'azitromicina è stata ritenuta più sicura degli altri macrolidi principalmente perché non ha e non subisce interferenze legate al CYP3A4.<sup>3</sup> In realtà i dati sulla sicurezza cardiovascolare dell'azitromicina sono contrastanti e sono stati oggetto di numerose pubblicazioni nell'ultimo periodo, commentate in una revisione appena pubblicata.<sup>4</sup> Il potenziale rischio aritmogeno dell'azitromicina è noto da qualche anno, tanto che il farmaco è inserito nella lista dei farmaci che provocano

l'allungamento del QT pubblicata dal gruppo Arizona AZ-CERT ([www.arizonacert.org](http://www.arizonacert.org)). In letteratura sono presenti alcuni case report,<sup>5</sup> ma anche studi epidemiologici. Il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato nel 2012 un grande studio osservazionale di coorte che ha trovato un incremento di rischio di morte cardiovascolare per l'azitromicina, presente soprattutto in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.<sup>6</sup> La stessa rivista ha però pubblicato quest'anno un altro studio di coorte che non ha confermato questo dato nella popolazione giovane adulta non affetta da patologie cardiovascolari di base.<sup>7</sup> Recentemente sono stati, inoltre, pubblicati altri due studi basati sull'analisi dei dati della segnalazione spontanea negli Stati Uniti. Entrambi i lavori, pur non potendo arrivare a una precisa stima del rischio, hanno concluso che l'azitromicina sembra avere un rischio cardiovascolare simile a quello degli altri macrolidi.<sup>8,9</sup>

Nel caso in esame, la storia familiare di Roberta evidenzia una possibile familiarità dal momento che la nipote ha manifestato disturbi simili dopo l'utilizzo di azitromicina, probabilmente correlata a una alterazione genetica ("canalopatia"), che può manifestarsi semplicemente come un allungamento asintomatico del tratto QT o essere causa di tachiaritmie gravi.

Nella prescrizione di macrolidi, compresa l'azitromicina, il medico dovrebbe sempre indagare nel paziente la familiarità per aritmie o di importanti fattori di rischio cardiovascolari, considerando eventualmente l'impiego di altre valide alternative terapeutiche esistenti in commercio.

Il progetto europeo ARITMO ([www.aritmo-project.org](http://www.aritmo-project.org)) tuttora in corso, finanziato proprio per valutare il rischio compara-





tivo di aritmie ventricolari associato all'uso di alcune classi di farmaci, tra cui anche i macrolidi, potrà fornire ulteriori risultati in merito.

**Francesco Pietrogrande<sup>1</sup>, Umberto Gallo<sup>2</sup>,  
Michela Galdarossa<sup>2</sup>, Anna Maria Grion<sup>2</sup>,  
Lara Magro<sup>3</sup> e Ugo Moretti<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> medico internista, Padova

<sup>2</sup> SCI Assistenza Farmaceutica Territoriale, ULSS 16 Padova

<sup>3</sup> USO Farmacologia, AOUI, Verona

#### Bibliografia

1. Mol Cell Biochem 2003;254:1-7. **CDI NS**
2. Clin Pharmacol Ther 2002;72:524-35. **CDI NS**
3. Clin Infect Dis 2006;43:1603-11. **CDI ■■■**
4. Ann Pharmacother 2013;47:1547-51. **CDI □□□**
5. Drug Saf 2010;33:303-14. **CDI □□□**
6. N Engl J Med 2012;366:1881-90. **CDI □□□**
7. N Engl J Med 2013;368:1704-12. **CDI □□□**
8. Cleveland Clinic J Med 2013;80:539-44. **CDI ■□□**
9. J Pharmacovig 2013;1:104-8.



## DALLE AGENZIE

### Tiocolchicoside e aneuploidia

#### Che cosa succede

In seguito a una richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco, l'Agenzia Europea (EMA) ha rivalutato la sicurezza dei medicinali a base di tiocolchicoside, presente in commercio in otto paesi europei (tra cui l'Italia), impiegata nel trattamento di patologie muscolari dolorose.

#### Qual è il problema

Un metabolita della tiocolchicoside, la 3-dimetilcolchicina (nota come M2) a concentrazioni non molto superiori a quelle che si hanno durante un trattamento alle dosi terapeutiche massimali si associa ad aneuploidia nelle cellule in divisione. L'aneuploidia è un fattore di rischio noto per teratogenicità, embriotossicità o aborto spontaneo e alterata fertilità maschile. In teoria aumenta anche il rischio di cancro in genere, ma questo si potrebbe osservare solo nel caso di trattamenti di lunga durata. Non sono emerse invece associazioni tra questo metabolita e mutagenesi o clastogenesi (danni strutturali ai cromosomi). Questi dati hanno indotto il Comitato di valutazione dell'Agenzia europea a considerare ancora positivo il rapporto beneficio rischio della tiocolchicoside a fronte però di una limitazione delle indicazioni, dei dosaggi e della durata dei trattamenti.

#### Conclusioni

Queste sono le raccomandazioni dell'EMA rivolte agli operatori sanitari rispetto all'uso di tiocolchicoside:

- il farmaco per uso sistemico va usato solo come trattamento aggiuntivo per le contratture muscolari acute nella patologia spinale, in adulti e adolescenti sopra i 16 anni di età;

- il farmaco non va usato a lungo termine per malattie croniche;
- la dose per bocca massima è di 8 mg ogni 12 ore, per un massimo di 7 giorni consecutivi, mentre la dose massima per via intramuscolare è di 4 mg ogni 12 ore, per un massimo di 5 giorni consecutivi;
- il farmaco non va usato in gravidanza, in allattamento, né nelle donne in età fertile che non adottino misure contraccettive.

EMA, novembre 2013, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### Enoxaparina ed emorragia spinale

#### Che cosa succede

Nonostante sia un effetto avverso noto e segnalato, il sanguinamento spinale nei pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare sottoposti a cateterismo spinale non accenna a diminuire di frequenza. Negli ultimi vent'anni alla banca dati delle segnalazioni spontanee dell'FDA sono arrivate 170 segnalazioni di ematoma spinale o epidurale associato all'uso di eparine a basso peso molecolare.

#### Qual è il problema

Il rischio a seguito di un'emorragia spinale è quello di una paralisi duratura o definitiva. Considerato che gli avvertimenti posti in essere finora non hanno risolto il problema, ora l'FDA ha deciso di pubblicare nuove raccomandazioni mirate soprattutto a indicare il tempo che deve trascorrere dalla somministrazione del farmaco prima che si possa attuare una procedura spinale, sia essa una procedura epidurale o una puntura lombare.

In particolare per ridurre il rischio di san-

guinamento è fondamentale considerare l'emivita dell'anticoagulante. Per questo motivo la raccomandazione è, nel caso di somministrazione di dosi profilattiche di enoxaparina (come quelle usate per la prevenzione della trombosi venosa profonda) di non eseguire un cateterismo spinale prima che siano trascorse 12 ore, allungando tale periodo a 24 ore qualora si siano usate alte dosi terapeutiche del farmaco (1 mg/kg due volte al giorno o 1,5 mg/kg una volta al giorno).

Inoltre si raccomanda di non fare ulteriori somministrazioni di enoxaparina prima che siano trascorse 4 ore dalla rimozione del catetere spinale.

#### Conclusioni

L'FDA consiglia agli operatori sanitari di valutare sempre il rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente e di accertarsi con il paziente se è in corso una terapia anticoagulante. Per ridurre il rischio di emorragia spinale si raccomanda di rispettare i tempi di esecuzione indicati e comunque di effettuare un intervento di inserimento o rimozione del catetere spinale solo quando l'effetto dell'anticoagulante è scarso. Qualora infine sia fatta una procedura spinale a un paziente trattato con anticoagulante è importante monitorarlo strettamente, dicendogli di segnalare qualunque sintomo come la comparsa di un dolore al centro della schiena, deficit sensitivi o motori come debolezza o torpore agli arti o disfunzioni di vescica e intestino. Anche i malati in terapia anticoagulante devono essere consapevoli del rischio e informare il medico nel caso di una procedura spinale.

FDA, giugno 2013, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)



## Testosterone ed eventi cardiovascolari

La terapia con testosterone può associarsi a un aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità. A segnalarlo è uno studio statunitense pubblicato su *JAMA*<sup>1</sup> e condotto a seguito del preoccupante incremento dei trattamenti con testosterone in età avanzata negli Stati Uniti (di cinque volte negli ultimi dieci anni) e dei risultati di un recente studio randomizzato che è stato interrotto perché il gruppo di soggetti cardiopatici trattato con testosterone aveva più eventi cardiovascolari dei controlli.

I ricercatori hanno disegnato uno studio di coorte retrospettivo nazionale usando il database dei veterani statunitensi e analizzando il destino di 8.709 soggetti che erano stati sottoposti a coronarografia e avevano livelli bassi di testosterone (inferiori a 300 ng/dl). Di questi 1.223 avevano iniziato un trattamento sostitutivo con testosterone dopo oltre un anno dall'esame coronarico.

Nei 7.486 pazienti non trattati con testosterone ci sono stati 681 morti, 420 casi di infarto miocardico e 486 di ictus, nei 1.223 trattati ci sono stati 67 morti, 23 casi di infarto miocardico e 33 di ictus. Ciò significa una percentuale cumulativa di eventi cardiovascolari del 19,9% nei soggetti non trattati rispetto al 25,7% nei trattati con testosterone (differenza di rischio assoluto: 5,8%). Il dato rimaneva significativo anche dopo la correzione per diversi fattori di confondimento.

I dati emersi in questo studio sembrano in linea con le preoccupazioni emerse sulla sicurezza del testosterone a livello cardiovascolare. La terapia sostitutiva con l'ormone in soggetti anziani sembra non avere giustificazione, specie se si associa, co-

me tutto farebbe pensare, a un incremento significativo degli eventi cardiovascolari maggiori.

1. *JAMA* 2013;310:1829-36. CDI □□□



## Critiche al nuovo strumento dell'FDA

Due cardiologi turchi e uno statunitense gettano un sasso nelle acque dello stagno della farmacovigilanza, mettendo in dubbio l'efficacia degli studi osservazionali nel rilevare correttamente la frequenza degli eventi avversi.

Da non molto tempo l'FDA ha fatto partire una iniziativa chiamata "Mini-Sentinel Program" che mira a valutare la sicurezza dei medicinali partendo da basi di dati amministrativo-osservazionali. Uno dei primi farmaci sottoposti a questo tipo di controllo è stato l'anticoagulante dabigatran confrontato con il warfarin. L'obiettivo era valutarne la sicurezza per quanto riguarda le emorragie gastroentericali.

I tre cardiologi in una lettera di ricerca pubblicata da *JAMA Internal Medicine* mettono in dubbio l'efficacia del metodo confrontando i dati emersi dagli studi controllati e randomizzati con quelli derivati dal Mini-Sentinel Program dell'FDA che ovviamente raccoglie dati post *marketing*.

Gli autori hanno anzitutto condotto una revisione sistematica per identificare i trial clinici nei quali era stato fatto un confronto tra il rischio emorragico gastroenterico di dabigatran rispetto a warfarin. Sono così stati identificati 27 lavori, quattro dei

quali fornivano dati diretti sull'incidenza di emorragie gastroenteriche associate all'uso dei due farmaci, per un totale di 26.076 pazienti.

Alla metanalisi i dati erano tra loro coerenti e facevano emergere un rischio maggiore di sanguinamento gastroentericale con dabigatran rispetto a warfarin (rischio relativo: 1,41, limiti di confidenza al 95% da 1,28 a 1,55,  $p < 0,001$ ). Il risultato rimaneva uguale se di volta in volta veniva tolto dall'analisi uno dei quattro studi, a dimostrare l'omogeneità del risultato.

Ma qual è stato il dato emerso dal Mini-Sentinel Program? L'esatto opposto: l'FDA ha rilevato un tasso di sanguinamento gastroentericale dell'1,6 per 100.000 giorni a rischio per il dabigatran rispetto a 3,5 per 100.000 giorni a rischio con il warfarin.

Sulla base di questo risultato l'Agenzia ha concluso che i tassi di sanguinamento gastroenterico da dabigatran non sono più alti di quelli da warfarin e ha quindi emesso una presa di posizione rassicurante da questo punto di vista.

Chi ha ragione e a che cosa è dovuta questa contraddizione di risultati? Secondo gli autori dell'articolo gli studi osservazionali hanno troppi *bias* per essere considerati attendibili, ma è altrettanto vero che le segnalazioni *post marketing* sono spesso quelle che consentono di definire il profilo di sicurezza di un farmaco. Probabilmente il sistema del Mini-Sentinel Program richiede di essere affinato e migliorato prima di essere considerato attendibile e di essere usato come un ulteriore strumento per definire il profilo di sicurezza specifico di un farmaco.

1. *JAMA Intern Med* 2013;10.1001/jamainternmed.2013.12217. CDI □□□

# WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Visita il sito per leggere *Focus*,  
avere notizie aggiornate di farmacovigilanza  
e iscriverti alla newsletter quindicinale

Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

### Leucoencefalopatia multifocale progressiva da ruxolitinib?

È stato recentemente riportato un caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva in un paziente anziano in terapia con ruxolitinib, farmaco indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva insorge quasi esclusivamente nelle persone che soffrono di una grave immunodeficienza ed è causata da un particolare tipo di poliomavirus (JCV), presente nell'86% della popolazione sebbene rimanga latente nella maggior parte dei casi. Il virus può dare origine alla malattia solo nel momento in cui il sistema immunitario sia fortemente indebolito. Vi sono casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva da farmaci, sebbene non sia del tutto chiaro se ciò possa essere attribuibile al farmaco in quanto tale o a una immunizzazione secondaria al farmaco che aumenta il rischio di tale patologia. È stato riportato il caso di un soggetto di 75 anni, con mielofibrosi primaria refrattaria all'idrossiurea, che ha ricevuto il ruxolitinib alla posologia di 20 mg due volte al giorno, con successiva risoluzione dei sintomi.<sup>1</sup> Dieci settimane dopo l'inizio della terapia con ruxolitinib, il paziente riferiva sintomi minori compatibili con deficit cognitivo e disfasia espressiva. Dopo diverse settimane, il quadro clinico è ulteriormente degenerato con graduale peggioramento della sintomatologia (confusione, disfasia, atassia) e successiva comparsa di paralisi facciale, gravi segni piramidali bilaterali, disfasia grave, disartria e atassia. Alla risonanza erano visibili importanti lesioni cerebrali. L'esame istologico ha confermato la presenza di gliosi ative compatibili con la diagnosi di leucoencefalopatia multifocale progressiva. Pertanto, la terapia a base di ruxolitinib è stata sospesa ma, sebbene le capacità motorie siano migliorate, la degenerazione neurologica è proseguita. La leucoencefalopatia multifocale progressiva è stata recentemente descritta come reazione avversa in associazione a molteplici terapie (per esempio il natalizumab), tuttavia non è ancora chiara la correlazione causale di tale complicanza con la terapia a base di ruxolitinib.

1. *N Engl J Med* 2013 369;2:197-198. **CDI** □□□

### Triptani ed eventi cerebro e cardiovascolari

I triptani sono farmaci agonisti selettivi dei recettori serotoninergici 1b/d utilizzati in terapia come antiemigranici. A causa della loro capacità di provocare vasocostrizione questi farmaci possono causare, sebbene raramente, gravi reazioni avverse di natura ischemica (per esempio infarto del miocardio e sindrome coronarica acuta) e, pertanto, il loro utilizzo viene controindicato in pazienti con anamnesi di malattie cardiovascolari o particolari fattori di rischio per tali condizioni.

Uno studio<sup>1</sup> recentemente pubblicato ha analizzato gli eventi avversi cardiaci e vascolari associati all'assunzione di un qualsiasi triptano segnalati fra il 2004 e il 2010 all'FDA Adverse Event Reporting System. I risultati dello studio hanno messo in evidenza diversi eventi avversi gravi che, a causa della loro rarità, sarebbero stati difficilmente osservabili attraverso fonti di dati diverse dalla segnalazione spontanea. Fra questi eventi ce n'erano alcuni inattesi o per cui la relazione causale non è stata ancora stabilita con certezza: eventi ischemici cerebrovascolari (compreso l'infarto cerebrale), aneurismi e dissezioni arteriose (per esempio la dissezione dell'arteria carotide) ed eventi vascolari correlati alla gravidanza (ipertensione gestazionale e infarto della placenta).

Anche l'AIFA, con una Nota informativa importante dell'aprile scorso,<sup>2</sup> ha messo al corrente i medici di una serie di casi di eventi avversi cerebro e cardiovascolari avvenuti successivamente all'utilizzo di eletriptan, in alcuni dei quali il farmaco era controindicato. Sebbene non sia possibile stabilire con certezza l'effettiva relazione causale tra farmaco ed evento avverso attraverso i singoli casi segnalati, sulla base dell'attività vasocostrittiva dei triptani non è possibile escludere che essi abbiano avuto un ruolo determinante nell'insorgenza degli eventi cerebro e cardiovascolari sopra menzionati. Pertanto, prima di prescrivere un triptano i medici dovrebbero valutare con attenzione i rischi e i benefici, evitando la somministrazione in caso di controindicazione (per esempio patologie cardiovascolari). Si consiglia, inoltre, di monitorare il trattamento in modo da poterlo interrompere ai primi sintomi di eventi avversi cardiovascolari.

1. *Cephalgia* 2013;DOI:10.1177/0333102413499649. **CDI** □□□

2. AIFA - Nota informativa importante su Relpax 05/04/2013.

# WWW.PHARMACO-VIGILANCE.EU

Visita il sito in inglese per avere l'accesso diretto agli abstract delle notizie di farmacovigilanza dalla letteratura scientifica



## Rubrica fitovigilanza e integratori

a cura di **Anita Conforti<sup>1</sup>, Alfredo Vannacci<sup>2</sup>**  
<sup>1</sup>Centro FV Veneto, <sup>2</sup>Centro FV Toscana

### Sicurezza dei prodotti naturali per le vie respiratorie

#### Le prove scientifiche

L'asma è una malattia infiammatoria cronica con ricorrenti riacutizzazioni. Le riacutizzazioni di asma sono associate a un aumento dell'infiammazione delle vie aeree; nei soggetti suscettibili le riacutizzazioni possono essere causate da infezioni respiratorie oppure da esposizione ad allergeni.

In caso di asma frequentemente si ricorre a terapie complementari o alternative. In effetti la fitoterapia può inserirsi nel programma terapeutico anche di un paziente importante, come può essere il paziente asmatico cronico, senza tuttavia sostituirsi alle terapie convenzionali consolidate come sicure ed efficaci e a condizione che ne venga valutato il rapporto rischio-beneficio. Contrariamente all'uso e alla divulgazione d'uso di molte piante tradizionalmente indicate per l'asma, sono assai scarse la quantità e la qualità delle ricerche in questo specifico settore. Molto di quello che si conosce riguardo all'efficacia e alla sicurezza è basato principalmente su indagini di prevalenza e su pochi studi di non buona qualità metodologica che riportano risultati controversi.<sup>1</sup> Gli sforzi maggiori della ricerca sull'uso delle terapie complementari o alternative nei disturbi dell'apparato respiratorio si sono concentrati sul ruolo e sui possibili impieghi dell'echinacea o del pelargonium nel raffreddore, condizione come noto che si risolve da sola, trascurando invece situazioni cliniche come la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'asma bronchiale, più gravi e impegnative dal punto di vista clinico e sociale.

#### L'uso delle terapie complementari o alternative

Contrariamente alle poche prove presenti in letteratura, le malattie respiratorie, asma e allergia in particolare, sono tra le condizioni cliniche per le quali viene fatto un maggiore uso di terapie complementari o alternative; in particolare in letteratura è riportato un alto consumo di terapie a base di piante per l'asma sia nei bambini sia negli adulti.<sup>2</sup>

Studi qualitativi indicano che le madri sono fortemente influenzate da quanto riportato in Internet per la cura dell'asma con le terapie complementari o alternative a base di piante, considerandole sicure e senza rischio di interazione con i farmaci convenzionali.<sup>3</sup> In realtà i prodotti naturali comprendono una varietà di sostanze di difficile gestione come erbe, vitamine, minerali, integratori e *botanical*: balsami per il petto a base di canfora, eucalipto e mentolo, succo di aloe, echinacea e sciroppi contenenti tolu, ciliegio selvatico, cocillana, tè o caffè contenenti metilxantine naturali, e anche efedra (ma huang). Tali prodotti possono contenere più di una pianta medicinale, a volte specie sbagliate, un dosaggio di principi attivi più alto o basso rispetto a quanto dichiarato in etichetta, contaminanti, adulteranti, piante medicinali non dichiarate, pesticidi e metalli pesanti.

#### La sicurezza d'uso

Come detto, molto spesso le etichette non garantiscono qualità o coerenza, in più i principi attivi dei prodotti naturali non sono inerti e possono interferire con i farmaci di sintesi e provocare ef-

fetti indesiderati. Rare ma serie reazioni avverse sono state riportate con l'uso di certe piante medicinali. La liquirizia per esempio, che viene utilizzata per la sua azione antiflogistica e sedativa della tosse, tradizionalmente riconosciuta, può prolungare l'emivita dei corticosteroidi potenziandone l'effetto e riducendone il catabolismo epatico. Oppure l'efedra, una pianta della medicina tradizionale cinese usata nella terapia dell'asma bronchiale come decongestionante, che contiene in particolare efedrina, un'ammina simpaticomimetica, può provocare effetti cardiovascolari specialmente quando assunta in concomitanza con albuterolo. L'uso di efedra è oggi da considerarsi ampiamente superato per i frequenti effetti collaterali cardiovascolari e per la disponibilità di stimolanti adrenergici selettivi.

Molti prodotti apparentemente innocui possono inoltre risultare allergizzanti. Per esempio echinacea e camomilla, piante appartenenti alla famiglia delle composite, possono peggiorare l'asma in pazienti sensibili agli antigeni di queste specie.

Di grande preoccupazione sono infine le segnalazioni che riguardano la modalità d'uso di questi prodotti. Un piccolo numero di soggetti riporta infatti l'ingestione di prodotti a base di canfora. L'ingestione di *turpentine oil* e di Vicks vaporub<sup>®</sup> può essere fatale nei bambini e può rappresentare un rischio anche negli adulti.<sup>4</sup>

L'uso di tali prodotti può essere associato a una riduzione dell'aderenza ai corticosteroidi per inalazione, come pure alla sostituzione delle terapie convenzionali (specialmente beta agonisti a breve durata d'azione e corticosteroidi per via inalatoria).

Comportamenti di sostituzione di farmaci convenzionali con terapie complementari o alternative possono causare ritardi nell'attuazione di un intervento medico tempestivo e appropriato in caso di episodi acuti di asma o diminuire l'aderenza ai trattamenti convenzionali di provata efficacia, contribuendo così a un'aumentata morbilità.<sup>5</sup>

#### Conclusioni

Allo stato attuale della ricerca, c'è ancora una notevole necessità di raccogliere prove scientifiche, modalità d'uso, studi di efficacia e di sicurezza, sia per i clinici che trattano i pazienti con asma sia per i pazienti che decidono per l'automedicazione. Manca inoltre una buona comunicazione medico-paziente sull'uso delle terapie complementari o alternative, anche per il fatto che pochi sono i medici informati circa il loro utilizzo e anche perché c'è una certa riluttanza da parte dei pazienti a dichiararne l'uso.

**Eugenia Gallo, Alfredo Vannacci**  
 Centro FV Toscana

#### Bibliografia

1. Nurs Clin North Am 2013;48:53-149. **CDI** □□□
2. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1042-4. **CDI NS**
3. Qual Health Res 2008;18:43-55. **CDI NS**
4. Pediatrics 2003;111:981-5. **CDI NS**
5. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:132-8. **CDI** □□□





&gt;&gt; segue da pagina 1

to in tutti i pazienti in età pediatrica e non solo che inizia una terapia con un antipsicotico atipico.

### Iperprolattinemia

Tutti gli antipsicotici, in particolar modo quelli di prima generazione, in quanto antagonisti dei recettori D2, determinano iperprolattinemia bloccando lo stimolo dopaminergico che fisiologicamente riduce il rilascio di questo ormone dall'ipofisi. Tale effetto indesiderato appare significativamente più frequente negli adolescenti e nei bambini dopo la pubertà rispetto all'età adulta verosimilmente per la minore attività dopaminergica in età pediatrica.<sup>10</sup> L'aumento dei livelli di prolattina può indurre effetti avversi quali oligo/amenorrea, disfunzione erettile, diminuzione della libido, irsutismo, ginecomastia e galattorrea. I dati disponibili in letteratura suggeriscono che l'iperprolattinemia sia dose dipendente, tenda a normalizzarsi spontaneamente nel tempo e a regredire dopo l'interruzione del trattamento.<sup>10</sup> L'attitudine a indurre iperprolattinemia degli antipsicotici di seconda generazione varia in relazione alla loro diversa affinità per i recettori D2.<sup>10,11</sup> In base ai pochi studi presenti in letteratura in età pediatrica, il risperidone risulta essere il farmaco che esercita l'effetto più marcato sui livelli di prolattina, seguito dall'aloperidolo; un effetto intermedio è invece esercitato da olanzapina e ziprasidone, mentre quetiapina, clozapina e aripiprazolo sembrano avere uno scarso potenziale di induzione di iperprolattinemia.<sup>11</sup>

### Effetti extrapiramidali

Gli effetti extrapiramidali erano inizialmente considerati talmente intrinseci all'attività farmacologica degli antipsicotici di prima generazione da dare il nome di neurolettici a questi farmaci. Anche per questo motivo i farmaci di seconda generazione, che mostrano un profilo di tollerabilità migliore da questo punto di vista, sono stati definiti "atipici". In generale i bambini e gli adolescenti in terapia con antipsicotici tendono maggiormente a mostrare effetti indesiderati extrapiramidali, quali distonia e parkinsonismo, rispetto agli adulti. Questa maggiore suscettibilità sembra essere dovuta alla relativa deplezione dopaminergica in questa fascia d'età.<sup>10</sup> Diversi studi mostrano che gli antipsicotici atipici hanno un rischio di effetti extrapiramidali notevolmente minore rispetto ai farmaci di prima generazione.<sup>12</sup> Tuttavia il trattamento con risperidone, specialmente ad alte dosi, è stato associato a tali effetti in una percentuale di pazienti variabile tra l'8 e il 26% in età pediatrica.<sup>13</sup> Come negli adulti, olanzapina,

quetiapina ed aripiprazolo sembrano invece associarsi a una bassa incidenza di effetti extrapiramidali.

### Effetti cardiovascolari

Tutti gli antipsicotici, anche se in maniera differente, possono prolungare l'intervallo QT dell'elettrocardiogramma. Valori di QT medio superiori a 450 ms comportano il rischio di gravi aritmie, potenzialmente fatali (la cosiddetta "torsione di punta").<sup>14</sup> Bisogna però sottolineare che la maggioranza degli studi eseguiti su bambini e adolescenti in terapia con antipsicotici atipici ha riscontrato solo un lieve o nessun allungamento del tratto QT.<sup>14</sup> Anche in un recente studio del nostro gruppo, condotto su bambini e adolescenti in trattamento con risperidone o aripiprazolo, nessun soggetto aveva valori di QT patologici dopo il trattamento.<sup>15</sup> Tuttavia il monitoraggio dell'ecg è comunque consigliabile in tutti i pazienti pediatrici che iniziano una nuova terapia con antipsicotici.

### Bibliografia

1. Lancet 2009;373:31-41. **CDI** ■■■
2. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2011;96:192-6. **CDI** ■■■
3. Eur Neuropsychopharmacol 2009;19:629-35. **CDI** ■■■
4. Pediatrics 2008;121:1002-9. **CDI** □□□
5. Eur Neuropsychopharmacol 2010;21:621-45. **CDI** □□□
6. J Affect Disord 2012;138:S22-30. **CDI** ■■■
7. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17:303-11.
8. JAMA 2009;302:1765-73. **CDI** ■□□
9. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:771-91.
10. Expert Opin Pharmacother 2008;9:2053-68. **CDI** ■□□
11. J Clin Psychiatry 2008;69:26-36. **CDI** ■■■
12. Drugs 2011;71:179-208. **CDI** ■□□
13. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009;19:611-21.
14. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:381-3.
15. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;DOI:10.1016/j.pnpbp.2013.10.020. **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 XIX - n. 79, novembre 2013  
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. Magro<sup>4</sup>

C. Biagi<sup>2</sup>, A. Capuano<sup>1</sup>, A. Conforti<sup>4</sup>, R. Leone<sup>4</sup>, O. Leoni<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>4</sup>, D. Motola<sup>2</sup>, AL. Rivolta<sup>3</sup>, G. Roberto<sup>2</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>5</sup>, S. Scotto<sup>3</sup>, L. Sportiello<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Centro FV Campania, <sup>2</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>3</sup> Centro FV Lombardia, <sup>4</sup> Centro FV Veneto, <sup>5</sup> Zadig

**Comitato di collaborazione scientifica**  
E. Arzenton<sup>1</sup>, C. Barbui<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>2</sup>, O. Codella<sup>2</sup>, F. Del Zotti<sup>3</sup>, P. D'Incau<sup>4</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, M. Gangemi<sup>3</sup>, P. Minuz<sup>2</sup>, G. Onder<sup>2</sup>, S. Opri<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>2</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, E. Valletta<sup>6</sup>, A. Vannacci<sup>2</sup>, E. Viola<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

<sup>2</sup> Medici universitari/ospedalieri, <sup>3</sup> Medici di medicina generale/Pediatr di libera scelta, <sup>4</sup> Farmacisti, <sup>5</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, <sup>6</sup> UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì

**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 Smiraglia - **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