

FOCUS

farmacovigilanza



► NOVEMBRE - DICEMBRE 2014 ◀

L'eccezione per Ebola rinsaldi le regole

di **Roberto Satolli**
Zadig editore

La tragedia di Ebola, nel suo sviluppo ormai catastrofico, oltre alla strage di vite umane, sta già producendo a cascata effetti a livello globale di cui è impossibile prevedere l'estensione e la portata.

Anche la valutazione della sicurezza (o, come è sempre meglio dire, del rapporto tra benefici e danni) dei farmaci sta subendo un cambiamento che si può considerare storico, poiché è probabilmente la prima volta che si decide a livello internazionale di "sospendere" le regole canoniche, che sono a loro volta il risultato di una evoluzione durata molti decenni.

In pieno ferragosto, dodici esperti mondiali convocati da Margaret Chan, direttore generale dell'OMS, hanno discusso l'emergenza in teleconferenza e hanno raggiunto una conclusione unanime: è accettabile sul piano etico e scientifico 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". La parafrasi di ventisette parole tra virgolette costituisce il vero "oggetto" del documento, e come tale ritorna sempre uguale in ogni affermazione, come a voler definire senza ambiguità l'ambito entro cui si applica questa decisione, presa dal panel con la piena ed esplicita consapevolezza che si tratta di uno "scostamento da un ben stabilito sistema di regolazione e governo delle terapie e degli interventi, per come si è evoluto storicamente".

Ovviamente non si tratta di un "liberi tutti": possibili rimedi contro il virus Ebola non ancora sperimentati possono essere provati nei malati a patto che siano rispettate alcune elementari e precise condizioni, che il documento "Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease" espone nel dettaglio: trasparenza, equità, so-

Un bilancio positivo

Cari lettori,
è passato come un fulmine un anno dal mio precedente breve messaggio (*FOCUS* novembre 2013). Non sono certo colpito da editorialmania, come succede spesso nelle riviste di informazione medico-scientifica!

Il passaggio di *FOCUS* da versione cartacea a versione online fortunatamente non ha portato a una "crisi editoriale", anzi ha aumentato la fedeltà dei lettori, basti dire che quest'anno i visitatori unici del sito www.farmacovigilanza.eu sono stati 118.221, con un incremento del 41,27% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente.

Nel contempo è stato promosso a livello internazionale presso società scientifiche ed enti interessati alla sicurezza dei farmaci il sito in lingua inglese (www.pharmaco-vigilance.eu), dove potete trovare la traduzione degli articoli di *FOCUS* e i rimandi diretti agli abstract della letteratura. Ci vorrà tempo per disseminare l'iniziativa all'estero, ma siamo ottimisti.

Intanto un nuovo sito è nato di recente (www.politichedelfarmaco.it) con il coinvolgimento delle riviste italiane che aderiscono all'ISDB (International Society of Drug Bulletins), di cui il nostro bollettino fa parte. Questo sito, il cui coordinatore è Giuseppe Traversa dell'Istituto Superiore di Sanità, affronta temi sulla politica del farmaco con un taglio critico ed è raggiungibile anche dal sito di *FOCUS*. Dategli un'occhiata, sono convinto che vi interesserà. Buon Natale e buon 2015

Giampaolo Velo

lidarietà, consenso, libertà di scelta, confidenzialità, rispetto, dignità e coinvolgimento della comunità. Senza dimenticare la necessità di tenere conto di tutte le informazioni scientifiche disponibili, per quanto parziali e preliminari, sull'efficacia e sicurezza degli interventi. E di pianificarne l'uso in modo da raccogliere e condividere anche i dati più accurati e solidi possibili sui loro effetti.

Tutto questo distingue nettamente l'eccezione per Ebola da quella che i sostenitori di Stamina avrebbero voluto ottenere per un presunto rimedio di malattie fatali sul quale non esistono dati di alcun genere, e di cui è persino ignota la preparazione.

Per una volta, infatti, nessuna voce dissenziente si è levata a contestare le conclusioni degli esperti, che pur riconoscono la necessità di meglio approfondire alcuni aspetti cruciali. Per esempio: come si può trasformare un "uso compassionevole" in un'occasione per ricavare conoscenza scientificamente fondata, sul campo di una tragedia come quella in corso? O come si decide quali interventi devono avere la priorità, o a chi devono andare quando ve n'è scarsità?

Sommario

- 2 Un nuovo sito dove discutere di politiche del farmaco
- 3 E' ora di distinguere quando si parla di osteonecrosi del mascellare
- 6 Attenzione all'allopurinolo nel paziente anziano
- 7 Il caso di Camilla merita attenzione



C'è però una domanda cui il documento non risponde esplicitamente, se non con un generico richiamo iniziale alle "circostanze eccezionali" della presente epidemia di Ebola: con quali criteri si definisce l'eccezionalità di una situazione per essere sicuri che questo drammatico evento non diventi l'occasione di un irreversibile indebolimento delle regole, il classico buco nella diga che si può solo allargare? Quando si formula con chiarezza un'eccezione a una regola, è un'occasione importante per comprendere meglio la natura della regola stessa. E le regole si osservano meglio quando se ne conoscono a fondo le ragioni e la storia.

In altre parole, ci si deve chiedere perché ai malati di Ebola non si possono applicare le norme consuete: perché sono in pericolo di vita? perché non vi sono trattamenti di nota sicurezza ed efficacia? Queste sono condizioni molto comu-

ni in realtà, basti pensare a vari tipi di cancro in fase avanzata, o a malattie rare e mortali.

La vera eccezionalità di Ebola è forse una sorta di comma 22: 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, soprattutto in passato quando le epidemie erano fortunatamente di breve durata.

Quella in atto purtroppo non finirà, e la disgrazia è anche un'occasione per la comunità scientifica di riscattarsi da qualche senso di colpa per avere trascurato in passato una minaccia così grave per la salute (e non solo per la salute) dell'intero globo, considerandola di scarso interesse per il "mercato" e per il mondo occidentale.

Che cos'è *Politiche del Farmaco*

C'è una novità nel panorama delle riviste italiane che aderiscono all'International Society of Drug Bulletins (ISDB), associazione internazionale che raccoglie le fonti di informazione indipendente sui medicinali. E' la creazione di uno spazio web di discussione delle politiche del farmaco (www.politichedelfarmaco.it) dove verranno riprese e pubblicate delle sintesi di contributi usciti o in corso di pubblicazione proprio sulle riviste ISDB.

Il progetto esprime l'ambizione di commentare, potenzialmente, ogni proposta, iniziativa, decisione che abbia un rilievo nel campo del farmaco: dalle procedure della ricerca alle modalità di registrazione dei farmaci, dalla valutazione dell'innovatività e del *place in therapy* alla definizione dei prezzi, dall'attività delle agenzie regolatorie italiana ed europea (AIFA ed EMA) al ruolo dei servizi farmaceutici locali e regionali, dagli interventi mirati a modificare la pratica prescrittiva del singolo clinico a quelli che cambiano le modalità di accesso della popolazione.

Pensiamo che una discussione pubblica su argomenti che hanno un impatto sui cittadini, sugli operatori, sui decisori, sulle aziende, serva a promuovere la trasparenza e a far sentire meno sole le persone coinvolte. Ci sono infatti mol-

te scelte riguardanti i farmaci, come pure decisioni mancate, sulle quali una persona interessata fa fatica a orientarsi e spesso non sa con chi condividere le riflessioni. Questo spazio pertanto darà una mano a discutere le decisioni prese su temi caldi come pure su quelli che per varie ragioni spesso non raggiungono la soglia dell'attenzione.

Infine, siccome anche la discussione è una pratica che va coltivata e che richiede esercizio, intendiamo approfondire l'analisi dei fatti e favorire il confronto fra opinioni. Cercheremo di dare spazio al maggior numero di soggetti che vogliono contribuire e, in particolare, cercheremo di dare uno spazio ai colleghi più giovani. Sostenere una conoscenza diffusa e l'abitudine al confronto delle idee sono forse il migliore strumento per ridurre il rischio di decisioni sbagliate e per rendere esplicite le scelte mancate.

Giuseppe Traversa coordinatore del sito politichedelfarmaco.it

Riviste italiane aderenti all'ISDB:

Focus Farmacovigilanza

InfoFarma

Informazioni sui Farmaci

Ricerca & Pratica

E' online il corso del programma di formazione a distanza FaViFAD dedicato a farmaci e anziano (ID evento 95124, 5 crediti ECM) aperto a tutti gli operatori sanitari

Argomenti del corso:

- la fragilità dell'anziano
- i problemi della politerapia
- i problemi delle polipatologie
- la prescrizione inappropriata di farmaci nell'anziano
- le interazioni tra farmaci nell'anziano
- le reazioni avverse nell'anziano
- i criteri di Beers
- i criteri STARTT e STOP

www.saepe.it



Si fa chiarezza sull'osteonecrosi del mascellare

Non più solo bifosfonati, come all'inizio, ma anche denosumab e farmaci antiangiogenetici, sono diversi i principi attivi associati all'osteonecrosi del mascellare, ma occorre distinguere la forma più rara e di solito non grave nei pazienti con osteoporosi da quella più frequente e grave nei pazienti con tumore

Lo scopo di questo articolo è quello di aggiornare i lettori sulle novità su questo argomento ma soprattutto quello di delineare con maggior chiarezza possibile alcuni aspetti fondamentali che contraddistinguono l'osteonecrosi del mascellare in ambito oncologico e nell'ambito dell'osteoporosi.

Le differenze di incidenza, di fattori di rischio, di quadro clinico e di gestione sono tali da condizionare profondamente le raccomandazioni delle linee guida relative alla prevenzione e al trattamento. Ciononostante nella pratica clinica tutti i pazienti che assumono, con diverse indicazioni e posologie, inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati e denosumab) vengono considerati allo stesso livello di rischio di osteonecrosi del mascellare, per il solo fatto di utilizzarli.

I bifosfonati ed il denosumab vengono prescritti in oncologia, in quanto molto efficaci nel prevenire le complicanze nella malattia metastatica dello scheletro, e nell'osteoporosi per la riduzione del rischio di frattura. Tuttavia le differenze tra le due condizioni d'uso sono oggi così macroscopicamente evidenti (dosi e schemi di somministrazione, terapie e condizioni cliniche concomitanti, tipo di patologia orale) da non rendere più giustificato un atteggiamento superficiale e indiscriminato (vedi tabella).

Definizione, patogenesi e quadri clinici

La definizione di osteonecrosi del mascellare prevede la presenza di tre criteri:

"A) un area di osso esposto nel cavo orale a livello mascellare/mandibolare, che non guarisce dopo 8 settimane dall'identificazione da parte di personale sanitario, B) in soggetti che sono

in terapia o hanno assunto bifosfonati o denosumab e C) non sono mai stati trattati con terapia radiante nella regione capo-collo".¹

Questa recente definizione inserisce, rispetto al passato, anche il denosumab e verrà aggiornata a breve per il riscontro di osteonecrosi del mascellare associata anche all'uso di agenti anti angiogenetici.¹⁻² Va segnalato che rari casi di osteonecrosi del mascellare si verificano anche nella popolazione mai trattata con bifosfonati, denosumab o farmaci anti angiogenetici e che c'è un elenco di patologie del cavo orale che entrano in diagnosi differenziale con l'osteonecrosi del mascellare. La natura di questa condizione è, in sintesi, riconducibile a una osteomielite cronica generalmente sostenuta da batteri della flora microbica orale (*Actinomyces*, ma anche stafilococchi, streptococchi e candida)

che porta a necrosi il tessuto osseo, alla sua esposizione, con scarsa tendenza al sequestro. La patogenesi è complessa e multifattoriale e la sequenza è variamente definita.²⁻³ Non è un effetto necrotico/tossico diretto dei farmaci, ma l'inibizione protratta dell'attività osteoclastica e dell'angiogenesi, i deficit immunitari innati o acquisiti e gli interventi odontoiatrici invasivi espongono all'infezione.

Il quadro clinico è stato originariamente raggruppato in 3 stadi in base alla presenza di osso esposto ma senza dolore e segni di infezione (stadio 1), con dolore e segni di infezione (stadio 2) e alla comparsa di fistolizzazione, frattura e osteolisi (stadio 3). Recentemente è stato proposto uno stadio 0, caratterizzato da alcuni sintomi e alcune alterazioni radiologiche in assenza di osso esposto. Questo stadio "preclinico" non trova ancora unanime consenso e accettazione nella linee guida specialistiche.^{1,2,4} A ogni stadio corrisponde un livello di trattamento che va dal follow up allo stadio 0, ai colluttori e agli antibiotici nello stadio 1-2 fino a curettage e resezione chirurgica nello stadio 3. La gran parte dei casi di osteo-

Tabella - Principali differenze epidemiologiche, di fattori di rischio e cliniche tra osteonecrosi del mascellare nei pazienti con osteoporosi e nei pazienti con tumore

Osteonecrosi del mascellare		
	Pazienti con osteoporosi	Pazienti con tumore
Incidenza	0,01-0,15% pazienti/anno	0,7-1,9% pazienti/anno
Durata mediana della terapia con bifosfonati	>4 anni	15-18 mesi
Dose di acido zoledronico	5 mg/anno	4 mg/mese
Dose di denosumab	60 mg/6 mesi	120 mg/mese
Fattori di rischio	Artrite reumatoide	Cortisone Farmaci anti angiogenetici
Stadi clinici della osteonecrosi del mascellare	0-1	2-3
Trattamento	Colluttori e antibiotici	Antibiotici e chirurgia
Bonifica orale preventiva	Non necessaria	Necessaria
Estrazioni dentarie	Non precauzioni in caso di trattamento <4 anni; antibiotici in caso di trattamento >4 anni	Sempre: profilassi antibiotica e/o chiusura alveolo con lembo

necrosi del mascellare nei pazienti con osteoporosi è collocabile allo stadio 0-1 mentre quelli con osteonecrosi del mascellare in pazienti oncologici sono in stadio 2-3.⁵

Epidemiologia

Un elemento che differenzia l'osteonecrosi del mascellare in corso di osteoporosi e in corso di tumore è la sua frequenza. La condizione nei pazienti con osteoporosi è poco frequente, con un'incidenza tra 0,01% e 0,15% pazienti per anno di esposizione e appare solo leggermente superiore a quella rilevata nella popolazione generale. In questa forma inoltre non è stata rilevata una maggior incidenza per l'uso di bisfosfonati orali (alendronato 70 mg/settimana) o per via endovenosa (acido zoledronico 5 mg/anno). Il rischio di osteonecrosi del mascellare da denosumab alla posologia utilizzata nell'osteoporosi (60 mg/6 mesi) è 0,017-0,04% ed eguaglia il rischio di osteonecrosi del mascellare nella popolazione di controllo (0-0,02%).² Per quanto riguarda l'incidenza di osteonecrosi del mascellare nei pazienti oncologici è simile in quelli trattati con acido zoledronico (4 mg/mese, 1%) e denosumab (120 mg/mese, tra 0,7 e 1,9%) e comunque circa 100 volte superiore ai soggetti non trattati. Globalmente il rischio di osteonecrosi del mascellare nei pazienti con osteoporosi è circa 100 volte inferiore a quello dei soggetti neoplastici.¹⁻²

Fattori di rischio

I fattori di rischio riconosciuti con livello di prova forte sono l'uso di un farmaco inibitore del riassorbimento osseo, un intervento odontoiatrico invasivo (sostanzialmente l'estrazione), la patologia di base del paziente (neoplasia) e i farmaci concomitanti. Tra i bisfosfonati quasi solo gli amino-bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato e acido zoledronico) sono stati associati a osteonecrosi del mascellare. La via di somministrazione (endovenosa o per bocca) non costituisce un fattore di rischio. Per i bisfosfonati il rischio è legato alla dose cumulativa e/o al tempo di esposizione. Per l'osteonecrosi del mascellare nei pazienti con tumore la mediana del rischio di insorgenza è 15 mesi di trattamento con acido zoledronico, nei pazienti con osteoporosi è >4 anni di trattamento con alendronato o acido zoledronico.¹⁻² Poiché lo schema po-

sologico di acido zoledronico in oncologia è 4 mg/mese, la dose cumulativa di rischio per l'osteonecrosi del mascellare è di circa 60 mg (15 mesi a 4 mg). Nell'osteoporosi si usa acido zoledronico a 5 mg/anno, per cui un paziente osteoporotico raggiunge la dose cumulativa di rischio dopo 12 anni di terapia (12 anni a 5 mg). Il rapporto è simile per il denosumab: in oncologia la dose è 120 mg/mese e nell'osteoporosi 60 mg/6 mesi, ovvero il 92% in meno all'anno. Questa significativa differenza di posologia nei due tipi di paziente rende ragione di una buona parte delle differenze epidemiologiche dell'osteonecrosi del mascellare tra osteoporosi e oncologia e di ciò va tenuto conto nell'informazione al paziente, nella stima del rischio e nelle decisioni terapeutiche e preventive.

I recenti dati italiani derivati dalla Rete nazionale di farmacovigilanza confermano questa differenza, evidenziando per esempio come tra i casi segnalati di osteonecrosi del mascellare con acido zoledronico la frequenza sia dello 0,9% nei pazienti con osteoporosi rispetto al 43% nei pazienti oncologici.⁶ Un'altra condizione di rischio è rappresentata dal tipo di neoplasia. Rispetto ad altre condizioni onco-ematologiche, l'osteonecrosi del mascellare si associa soprattutto al mieloma multiplo e al tumore della mammella. Il tumore della prostata ha un maggior rischio di osteonecrosi del mascellare se l'acido zoledronico è associato a farmaci anti angiogenetici.^{4,5,7-10} Tra i farmaci concomitanti vi sono infatti gli anti angiogenetici, gli inibitori della neoangiogenesi e il cortisone.

Per l'osteonecrosi del mascellare nei pazienti con osteoporosi tra i molti fattori di rischio riportati (diabete, fumo, alcol, immunodeficienza) hanno un'evidenza piuttosto robusta solo l'artrite reumatoide e la terapia steroidea. Una scadente igiene orale è un fattore di rischio comune all'osteonecrosi del mascellare in corso di osteoporosi e in corso di tumore.

Nel settembre 2014 è stata prodotta dall'AIFA (sulla scorta di quella dell'EMA) una nota informativa sull'osteonecrosi del mascellare da denosumab in oncologia e osteoporosi, nella quale vengono accomunati fattori di rischio e raccomandazioni, indipendentemente dal tipo di paziente, creando ulteriore confusione.

Anche se vi sono casi segnalati di osteonecrosi del mascellare insorta spontaneamente, un pressoché costante fattore di rischio (evento *trigger*) è l'intervento odontoiatrico invasivo, principalmente l'estrazione dentaria. Nei pazienti oncologici la valutazione odontoiatrica e l'eventuale bonifica preventiva (prima di iniziare la terapia con bisfosfonati o denosumab) del cavo orale ha abbattuto drasticamente il rischio di osteonecrosi del mascellare.¹¹ Inoltre le estrazioni dentarie con adeguata profilassi antibiotica e monitoraggio della guarigione del sito estrattivo non sembrano determinare un'osteonecrosi del mascellare.¹² Contrariamente a quanto suggerito dalla nota AIFA del settembre 2014, è necessario sottolineare che il mancato trattamento di una patologia odontoiatrica per evitare il rischio rappresenta esso stesso un rischio.^{2-6,11,12} La valutazione prima dell'inizio della terapia e la bonifica preventiva non sono invece necessarie nei pazienti con osteoporosi. Dopo oltre 4 anni di trattamento per osteoporosi, se c'è stata un'aderenza superiore all'80%, le estrazioni o gli interventi invasivi in cavo orale possono essere fatti insieme a una adeguata terapia antibiotica. La sospensione di un farmaco inibitore del riassorbimento osseo prima di un intervento odontoiatrico non trova nessun razionale con i bisfosfonati e non vi è alcuna evidenza che ciò prevenga l'osteonecrosi del mascellare. Per il diverso profilo farmacodinamico del denosumab rispetto ai bisfosfonati, la sospensione di questo farmaco porta a una rapida cessazione della sua azione, azzerando così il rischio (ma anche in parte i benefici) legato allo stesso. In letteratura i casi di osteonecrosi del mascellare in pazienti oncologici trattati con denosumab si sono risolti tutti con una terapia conservativa rispetto a quelli avvenuti in corso di trattamento con acido zoledronico. L'implantologia infine non è considerata nelle linee guida e nelle consensus conference una procedura da evitare, soprattutto nei soggetti con osteoporosi.^{2,4}

Per la sospensione del farmaco in previsione di un intervento odontoiatrico sia in oncologia sia nell'osteoporosi, dato il favorevole rapporto rischio/beneficio, ogni decisione andrà discussa dall'odontoiatra con lo specialista che ha prescritto il farmaco. Decidere unilateralmente o peggio decidere di non

Intervenire oggi è un atteggiamento non accettabile.

Bertoldo Francesco

USF Malattie del Metabolismo Minerale e Osteoncologia, Medicina Generale e Malattie Aterotrombotiche e Degenerative
Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. J Bone Miner Res 2014;DOI:10.1002/jbmr.2405. **CDI** ■■■□
2. J Oral Maxillofac Surg 2014; DOI:10.1016/j.joms.2014.08.017. **CDI** □□□
3. Nat Clin Pract Oncol 2007;4:711-21. **CDI** □□□
4. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF. www.SIPMO.it **CDI** □□□
5. Br J Oral Maxillofac Surg 2014;DOI:10.1016/j.bjoms.2014.09.001. **CDI** □□□
6. Expert Opin Drug Saf 2014;13:s31-40. **CDI** □□□
7. Ann N Y Acad Sci 2011;1218:47-54. **CDI** □□□
8. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD003188. **CDI** □□□
9. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:363-70. **CDI** □□□
10. Future Oncol 2014;10:257-75. **CDI** □□□
11. Oral Oncol 2011;47:185-90. **CDI** □□□
12. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:797-804. **CDI** □□□


SEGNALI DAL MONDO

Tramadolo e ipoglicemia

L'inizio di una terapia con tramadolo si può associare alla comparsa di una ipoglicemia tale da richiedere un'ospedalizzazione. Questo emerge da uno studio epidemiologico tripartito condotto oltremarina.¹

Partendo da una base di sporadiche segnalazioni di ipoglicemia in soggetti trattati con tramadolo, un gruppo di ricercatori ha anzitutto condotto uno studio caso-controllo nidificato (il cosiddetto *nested*) usando lo United Kingdom Clinical Practice Research datalink e correlandolo ai dati dell'Hospital Episodes Statistics database per tutti i pazienti trattati nel Regno Unito per la prima volta con tramadolo o codeina (il farmaco usato come controllo) per terapia antalgica non oncologica nel periodo 1998-2012. Sono successivamente stati condotti uno studio di coorte e un'analisi con disegno *crossover* di casi per valutare la coerenza dei risultati emersi.

Nella prima fase dello studio i casi di ospedalizzazione per ipoglicemia sono stati associati fino a 10 controlli uguali per età, sesso e durata del *follow up*. In totale sono stati inclusi 334.034 pazienti, 1.105 dei quali erano stati ospedalizzati per un'ipoglicemia (incidenza 0,7 per mille all'anno), confrontati con 11.019 controlli. Rispetto alla codeina l'uso del tramadolo si associava a un aumento del rischio di ospedalizzazione per ipoglicemia (odds ratio 1,52, limiti di confidenza al 95% da 1,09 a 2,10) che era ancora più elevato durante i primi 30 giorni di terapia (odds ratio: 2,61, limiti di confidenza al 95% da 1,61 a 4,23).

L'analisi di coorte confermava questo aumento di rischio nel primo mese di trattamento (hazard ratio: 3,60, limiti di confidenza al 95% da 1,56 a 8,34) e altrettanto faceva lo studio con disegno *crossover* in cui si confrontava l'esposizione a tramadolo nel periodo di 30 giorni immediatamente precedente il ricovero per ipoglicemia e in undici periodi successivi di uguale durata (odds ratio 3,80, limiti di confidenza al 95% da 2,64 a 5,47).

Questo articolato studio sembra rilevare un'associazione tra uso di tramadolo e ipoglicemia. Dal punto di vista della plausibilità biologica ci sono diversi elementi che paiono confermare tale associazione. L'attivazione dei recettori mu degli oppioidi e l'inibizione della ricaptazione centrale di serotonina e norepinefrina dovute al farmaco sono probabilmente la chiave per spiegare la comparsa di ipoglicemia. La via della serotonina ha, come noto da studi nell'animale, effetti complessi sulla regolazione periferica del glucosio, tanto che la serotonina causa ipoglicemia nel topo e nel ratto. D'altra parte gli antidepressivi che agiscono inibendo la ricaptazione della se-

rotonina e della norepinefrina sono pure associati a un aumento di rischio di ipoglicemia. Ma nel caso del tramadolo questo effetto sarebbe aumentato dal suo effetto diretto sui recettori degli oppioidi, tanto che in ratti trattati con un agonista del recettore mu degli oppioidi e successivamente con il tramadolo non si osservava ipoglicemia, come se l'effetto ipoglicemizzante fosse mediato proprio dal legame del farmaco con il suo recettore.

I ricercatori sottolineano che si tratta di dati iniziali che richiedono conferma ma mettono in guardia, specie in soggetti a rischio, perché l'effetto avverso può essere anche grave, tanto da portare all'ospedalizzazione, e va immediatamente riconosciuto per evitare conseguenze per il paziente.

1. JAMA Intern Med 2014;DOI:10.1001/jamainternmed.2014.6512

Inibitori della MEK ed eritema scuro

Gli inibitori della MEK, una chinasi della via metabolica delle MAP chinasi coinvolta nella crescita e sopravvivenza delle cellule tumorali, possono causare una forma di eritema scuro.

La nuova classe di farmaci, usati in diverse patologie neoplastiche, comprende il trametinib, il selumetinib e il cobimetinib ed era stata già associata a eruzioni di tipo papulo-pustolare. Ora però vengono pubblicati 3 casi di eritema scuro per i quali l'ipersensibilità al farmaco è stata confermata dagli esami istologici in due pazienti.¹

In tutti una pronta terapia con corticosteroidi ha portato alla scomparsa dell'eritema che non è ricomparso neppure dopo la ripresa della terapia che era stata interrotta in 2 di questi pazienti. Secondo gli autori questo tipo di reazione non era mai stata riportata prima con questi farmaci.

1. JAMA Dermatol 2014;DOI:10.1001/jamadermatol.2014.3207

Visitate il sito
politichedelfarmaco.it
una lettura critica
del mondo del farmaco



Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Graziano Onder¹** e **Luca Pellizzari²**¹ Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma² Geriatria A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

L'uso dell'allopurinolo nell'anziano

L'allopurinolo è un farmaco molto usato per il trattamento dell'iperuricemia, definita per valori di acido urico superiori a 6,8 o 7 mg/dl.¹

Alla fine del 2012 in Italia i dati di consumo dell'allopurinolo, espressi come dose giornaliera definita (DDD), si aggiravano intorno ai 185 milioni.²

L'allopurinolo viene spesso prescritto per l'iperuricemia asintomatica, anche se solo tre situazioni giustificano in realtà il trattamento in questi pazienti:

1. iperuricemia persistente nei pazienti con livelli di acido urico superiore a 13 mg/dl nell'uomo o 10 mg/dl nella donna perché possono aumentare il rischio nefrotossico;
2. escrezione urinaria di acido urico superiore a 1.100 mg/die, associata a un rischio del 50% di sviluppare calcoli di acido urico. L'obiettivo è portare l'escrezione di acido urico sotto gli 800 mg/die. La prima terapia resta comunque quella dietetica;
3. nei pazienti sottoposti a radioterapia o chemioterapia, per prevenire la nefropatia da acido urico e altre manifestazioni della sindrome da lisi tumorale.²

Anche se l'iperuricemia gioca un ruolo in alcune patologie renali, cardiovascolari e metaboliche, spesso associate alla gotta,^{1,3,4,5} non sono disponibili evidenze che giustifichino il trattamento dell'iperuricemia asintomatica, se non nei tre casi precedentemente descritti.

Circa il 5% dei pazienti che iniziano ad assumere allopurinolo deve sospenderlo a causa di eventi avversi.⁶ Le reazioni avverse da farmaci più frequenti legate all'allopurinolo sono reazioni cutanee, disturbi gastrointestinali ed ematologici.

Questo farmaco è una delle più comuni cause di reazioni cutanee gravi potenzialmente fatali, tra le quali la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica) con un'incidenza <1%; più raramente l'allopurinolo può indurre la sindrome DRESS anche chiamata AHS (Allopurinol Hypersensitivity Syndrome) caratterizzata da rash cutaneo, eosinofilia, leucocitosi, febbre, alterazione della funzionalità renale ed epatica.^{7,8,9} La mortalità associata alla AHS è superiore al 27%.⁶

A dicembre 2014 nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 1.433 segnalazioni di sospette reazioni avverse nelle quali l'allopurinolo è stato riportato come farmaco sospetto, di cui 1.075 hanno coinvolto la popolazione con età maggiore di 65 anni. Il 53% delle reazioni è classificato come grave. Tra le reazioni riportate circa il 60% ha interessato il tessuto cutaneo e sottocutaneo e 36 schede riportano la sindrome DRESS, 118 la sindrome di Lyell e 88 la sindrome di Stevens-Johnson come reazione avversa.

I fattori di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse da allopurinolo sono svariati: l'età avanzata, la funzionalità renale compromessa, la presenza dell'allele HLA-B*5801, l'uso di diuretici, l'alcolismo, alti dosaggi di allopurinolo e la disfunzione epatica grave.^{6,9}

Uno studio osservazionale condotto dal 2001 al 2010 dall'Università di Cagliari ha valutato le reazioni avverse cutanee gravi da farmaco verificatesi in pazienti (età media 74 anni) seguiti nel periodo dal Reparto di dermatologia di un ospedale della Sardegna del Sud, rilevando che il 10,7% di queste era stato causato dall'allopurinolo. Nel 96% dei casi si è resa necessaria l'ospedalizzazione per la gravità della manifestazione clinica. Nel 95,5% dei casi l'indicazione alla terapia con allopurinolo era l'iperuricemia asintomatica e il 12% aveva già presentato una reazione all'allopurinolo a una precedente somministrazione. Una attenta valutazione del rischio di reazioni avverse dovrebbe essere effettuata in ogni paziente tenendo conto dell'età avanzata e del numero di farmaci assunti (>3), includendo i diuretici tiazidici, che risultano implicati nella riduzione dell'eliminazione dell'allopurinolo. Solo il 14,3% dei pazienti assumeva un dosaggio di farmaco adeguato alla propria clearance della creatinina.¹⁰

L'allopurinolo infine, avendo numerose interazioni con altri farmaci quali la clorpropamide, la 6-mercaptopurina, l'azatioprina, il dicumarolo, la ciclosporina e i diuretici tiazidici¹¹ richiede una riduzione del dosaggio in alcuni pazienti.

I clinici dovrebbero porre particolare attenzione prima della prescrizione dell'allopurinolo valutando rischi e benefici in particolar modo nei pazienti anziani ove è più presente comorbidità e polifarmacoterapia, importanti fattori di rischio per le reazioni avverse più gravi.

Luca Pellizzari¹ ed Ermelinda Viola²¹ Geriatria A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona² USO Farmacologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. Arthritis Care Res 2012;64;10:1431-46. **CDI** ■■■
2. Rapporto nazionale OSMED 2012. **CDI** □□□
3. JAMA 2014;174;1031-2. **CDI** □□□
4. Acta Reumatol Port 2014;39;158-71. **CDI** NS
5. Arthritis Rheumatism 2012;64;327-38. **CDI** ■□□
6. Arthritis Rheumatism 2012;64;2529-36. **CDI** NS
7. Ann Rheum Dis 2014;DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205577. **CDI** □□□
8. Micromedex.
9. JAGS 2010;58:2043-2044. **CDI** □□□
10. JEADV 2012;26:1424-30. **CDI** □□□
11. Arq Bras Cardiol 2001;76:463-72. **CDI** NS

**FOCUS FARMACOVIGILANZA
AUGURA A TUTTI I SUOI LETTORI
UN FELICE ANNO NUOVO**



Camilla è disorientata nello spazio

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

A Camilla, 65 anni, senza patologie concomitanti, nel novembre del 2011 è stato diagnosticato un carcinoma dell'ovaio in stadio I, per cui subito dopo è stata sottoposta a annessiectomia bilaterale, omentectomia e linfadenectomia.

A febbraio 2012 la donna ha cominciato un trattamento chemioterapico adiuvante per via endovenosa (6 cicli con paclitaxel e carboplatino). Nel 2013 è stata rilevata, dopo un controllo con TC addominale, una recidiva di malattia (carcinosi peritoneale), trattata con 5 cicli per via endovenosa di trabectedina e doxorubicina liposomiale, senza beneficio, con progressione di malattia e comparsa di ascite.

Nel marzo 2014, a seguito di una revisione del preparato istologico relativo al primo intervento e al riscontro di un aumento di un marcatore tumorale specifico (s-alfafetoproteina), è stata modificata la diagnosi istologica in tumore a cellule germinali del seno endodermico ovarico non seminomatoso, tipo tumore del sacco vitellino. Tale modificazione diagnostica ha fornito indicazioni per l'adozione di un diverso protocollo di terapia con il ricorso a platino, etoposide e bleomicina.

Nonostante l'avvio dell'ulteriore linea di trattamento, nel settembre 2014 compaiono metastasi linfonodali, peritoneali, epatiche e pleuriche, per cui viene attivato un audit clinico per una valutazione ulteriore del caso, durante il quale si decide un nuovo trattamento chemioterapico con cisplatino e ifosfamide, avviato a ottobre del 2014 ed eseguito in regime di ricovero per le caratteristiche di complessità dello schema di terapia, che prevede ifosfamide 2.000 mg endovena per cinque giorni ogni 3 settimane. Durante il ricovero, la donna lamenta dolori a livello delle vertebre cervicali, astenia, dispnea e algie discontinue all'ipocondrio destro. Dopo due giorni di trattamento al risveglio la paziente si presenta particolarmente spossata, lievemente disorientata, con nausea e singhiozzo. Il giorno successivo, alla ripetizione del ciclo, e nonostante la premedicazione, si manifesta un episodio di vomito isolato. Nella stessa serata le infermiere, chiamate dalle vicine di letto, segnalano che la signora era in piedi nella stanza, disorientata nello spazio, confusa, con brividi scuotenti, nausea, singhiozzo e aveva perso il controllo degli sfinteri. Camilla continua a rimanere disorientata nello spazio seppur lucida (riesce a riferire dove si trova, il motivo per cui è ricoverata, riesce a descrivere i suoi sintomi e riferisce di sentirsi confusa) per tutta la notte. Nonostante i sintomi, i valori vitali rilevati sono nella norma: temperatura corporea 36,4°C; pressione arteriosa 125/90 mmHg, frequenza cardiaca 80 battiti al minuto.

La terapia con ifosfamide viene sospesa e viene somministrato l'antidoto, il blu di metilene, al dosaggio di 50 mg per via endovenosa. La mattina successiva la paziente è lucida e orientata, ma riferisce di non ricordare gli eventi della notte e della giornata precedente.

Una possibile spiegazione

L'ifosfamide è un agente anchilante¹ le cui manifestazioni tossiche comprendono: mielosoppressione, cardiotossicità, cistite emorragica e neurotossicità (confusione mentale, spossatezza, allucinazioni, disorientamento e coma). In seguito al passaggio epatico (ossidazione a opera del citocromo P450, isoenzimi 3A, 2B1 e 2B6) l'ifosfamide viene attivata a metaboliti citotossici che, oltre all'azione terapeutica periferica sul tessuto tumorale, possono penetrare la barriera emato-encefalica e provocare tossicità al sistema nervoso centrale nel 10-50% dei pazienti che ne assumono dosi elevate.

Si ipotizza che fra le cause di sviluppo di encefalopatia da ifosfamide ci siano l'aumento della concentrazione dei metaboliti cloroacetaldeide, acido cloroacetico e acido glutarico che superata la barriera ematoencefalica, determinano:

- un effetto neurotossico diretto per acidificazione cellulare;
- la deplezione di glutazione/cisteina nel sistema nervoso centrale;
- l'inibizione della fosforilazione ossidativa nei mitocondri.

Questo possibile meccanismo²⁻³ è suggerito dal fatto che nelle urine dei pazienti trattati si rilevano tracce di acido glutarico. Elevate concentrazioni di questo acido nell'organismo portano a un aumento di concentrazione di cloroetilamina, che a sua volta interferisce con la respirazione mitocondriale perché crea un accumulo di NADH. Questo coenzima impedisce la deidrogenazione delle aldeidi, e la cloroacetaldeide in eccesso genera un aumento della concentrazione del metabolita intermedio S-carbossime-

tilcisteina, probabile causa dell'effetto tossico, e attivazione del recettore AMPA/kainate.³

L'antidoto è il blu di metilene, che interferisce nella via metabolica del farmaco e funziona da accettore di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale, ripristinando i cofattori NAD e FAD ossidati per deidrogenare le aldeidi, e quindi il metabolita della ifosfamide. Inoltre l'antidoto inibisce l'attività delle monoaminossidasi, facendo aumentare la concentrazione di serotonina, che ostacola la trasmissione sinaptica eccitatoria indotta dal metabolita S-carbossimetilcisteina.³

La signora ha manifestato un grado lieve-moderato e reversibile di encefalopatia, ma in molti casi la tossicità è di grado elevato e può condurre a morte. Ai primi sintomi di tale tossicità è pertanto necessario interrompere la terapia con ifosfamide e farla seguire da una rapida idratazione che in genere permette di far regredire la sintomatologia nel giro di 48-72 ore. La dose raccomandata di blu di metilene per il trattamento della encefalopatia grave è di 50 mg ogni 4 ore per via endovenosa, oppure in profilassi secondaria alla dose di 50 mg ogni 6 ore. Si consiglia inoltre l'associazione di corticosteroidi per via endovenosa.

Mariassunta Miscio, Angelo C. Palozzo e Cristina Ghiotto
Istituto Oncologico Veneto, Padova

Bibliografia

1. Micromedex 2.0
2. Cancer Res Treat 2011;43:260-3. **CDI** □□□
3. Toxicol Letters 2006;161:188-94. **CDI** □□□

Valproato in gravidanza

Che cosa succede

I bambini esposti al valproato in utero sono ad alto rischio di gravi disturbi dello sviluppo e di malformazioni congenite. Lo ricorda una nota informativa importante di AIFA.

Qual è il problema

Il rischio di malformazioni congenite è del 10%, mentre studi su bambini in età prescolare, esposti al valproato in utero, rilevano che circa il 30%-40% ha problemi nel parlare o camminare, capacità intellettive ridotte, difficoltà nel linguaggio e problemi di memoria.

Inoltre i bambini esposti al valproato in utero avrebbero un rischio maggiore di sviluppare disordini dello spettro autistico (circa 3 volte maggiore) e di autismo nell'infanzia (circa 5 volte maggiore) rispetto alla popolazione generale.

Conclusioni

Il valproato non deve essere usato in gravidanza e nelle donne in età fertile, se non quando gli altri trattamenti anti epilettici posti in atto sono inefficaci o non tollerati.

Quando si prescrive il valproato per la prima volta, durante i controlli di routine del trattamento, quando le bambine raggiungono l'età della pubertà e quando le donne pianificano una gravidanza è necessario valutare attentamente i benefici del trattamento con valproato contro i possibili rischi.

Qualora si prescriva il farmaco a una donna in età fertile, questa dovrà adottare un metodo contraccettivo efficace per tutto il trattamento e dovrà essere informata su tutti i rischi a cui potrebbe essere esposto il feto se dovesse rimanere incinta.

Se una donna in trattamento con valproato dovesse pianificare una gravidanza

o rimanere incinta, è necessario prendere in considerazione trattamenti alternativi. Se il trattamento con valproato viene proseguito durante la gravidanza è necessario:

- usare il dosaggio minimo efficace e la dose giornaliera deve essere suddivisa in diverse piccole dosi. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile ad altre forme di trattamento;
- avviare un monitoraggio prenatale specialistico al fine di controllare lo sviluppo del feto.

AIFA, dicembre 2014, www.agenziafarmaco.it

Micofenolato e bronchiectasie

Che cosa succede

Una nota informativa importante concordata tra EMA e AIFA mette in guardia da possibili casi di bronchiectasie e di ipogammaglobulinemia nei pazienti trattati con micofenolato mofetile.

Il micofenolato mofetile è un profarmaco convertito nella forma farmacologica attiva, l'acido micofenolico, il quale ha un'azione citostatica sui linfociti.

Qual è il problema

Le segnalazioni riguardano pazienti in trattamento con questo farmaco che sono andati incontro alla formazione di bronchiectasie. L'esordio dei sintomi respiratori è stato variabile da alcuni mesi a diversi anni dall'inizio del micofenolato. Il rischio di bronchiectasie può essere mediato dalla ipogammaglobulinemia associata al farmaco o a un effetto diretto dell'acido micofenolico sul polmone, tanto che ci sono stati anche casi di interstiziopatia polmonare, alcuni a esito fatale.

Per quanto concerne l'ipogammaglobulinemia associata al micofenolato questa può causare infezioni ricorrenti.

Conclusioni

AIFA ed EMA hanno così sintetizzato i consigli per i clinici che seguono pazienti in trattamento con micofenolato mofetile:

- Ipogammaglobulinemia
 - si devono misurare le immunoglobuline sieriche nei pazienti che sviluppano infezioni ricorrenti;
 - in caso di ipogammaglobulinemia prolungata clinicamente rilevante deve essere presa in considerazione un'azione clinica appropriata. In alcuni casi, il passaggio da micofenolato mofetile a un altro immunosoppressore ha comportato il ritorno a valori normali dei livelli di IgG sieriche.
- Bronchiectasie
 - si raccomanda di studiare tempestivamente i pazienti in terapia con micofenolato mofetile che sviluppino sintomi polmonari persistenti, quali tosse e dispnea;
 - in alcuni dei casi confermati di bronchiectasie, il passaggio da micofenolato mofetile a un altro immunosoppressore ha comportato un miglioramento dei sintomi respiratori.

AIFA, dicembre 2014, www.agenziafarmaco.it

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 XX - n. 85, novembre-dicembre 2014
 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. Magro³

C. Biagi¹, E. Buccellato¹, A. Cocci², A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹, R. Satolli⁶, S. Scotto², M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴

¹ Centro FV Emilia-Romagna, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Veneto, ⁴ Università di Firenze, ⁵ Università di Pisa, ⁶ Zadig

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
 tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: Giovanna Smiriglia

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

La riproduzione dei contenuti di **FOCUS farmacovigilanza** è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.