

# FOCUS

## *farmacovigilanza*



► n. 96 GENNAIO – MARZO 2017 ◀

## Sommario

### PRIMA PAGINA

Vigifarmaco: la segnalazione online di reazioni avverse da farmaci..... 2

### IL PUNTO

Inappropriatezza prescrittiva in geriatria: i criteri STOPP&START..... 5

### RUBRICA FARMACI & GRAVIDANZA

La qualità delle informazioni nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto..... 8

### NOTIZIE DALLA LETTERATURA

Rischio teratogeno: nuovi dati scagionano gli ACE inibitori..... 10

Inibitori di pompa e antipertensivi..... 10

La terapia antiretrovirale apre le porte al Treponema..... 11

Sicurezza dei chelanti nei pazienti giovani..... 11

Gli antivirali non sono tutti uguali per il rene..... 12

Pancreas e sitagliptin vanno d'accordo?..... 12

**Focus Farmacovigilanza** Anno XXIII - n. 96, gennaio-marzo 2017  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo (UNIVR)

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni (UNIVR)  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri (Zadig)

**Centro promotore e finanziatore dell'iniziativa:**  
Centro FV Veneto

#### Comitato di redazione

**Coordinatore:** L. Magro<sup>1</sup>

A. Conforti<sup>1</sup>, R. Leone<sup>1</sup>, U. Moretti<sup>1</sup>, D. Motola<sup>2</sup>, R. Satolli<sup>5</sup>, M. Tuccori<sup>4</sup>,  
A. Vannacci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Veneto, <sup>2</sup> Università di Bologna, <sup>3</sup> Università di Firenze,

<sup>4</sup> Università di Pisa, <sup>5</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:** Tommaso Saita (Zadig)

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

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

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

## Vigifarmaco: la segnalazione online di reazioni avverse da farmaci

Ugo Moretti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Regione Veneto

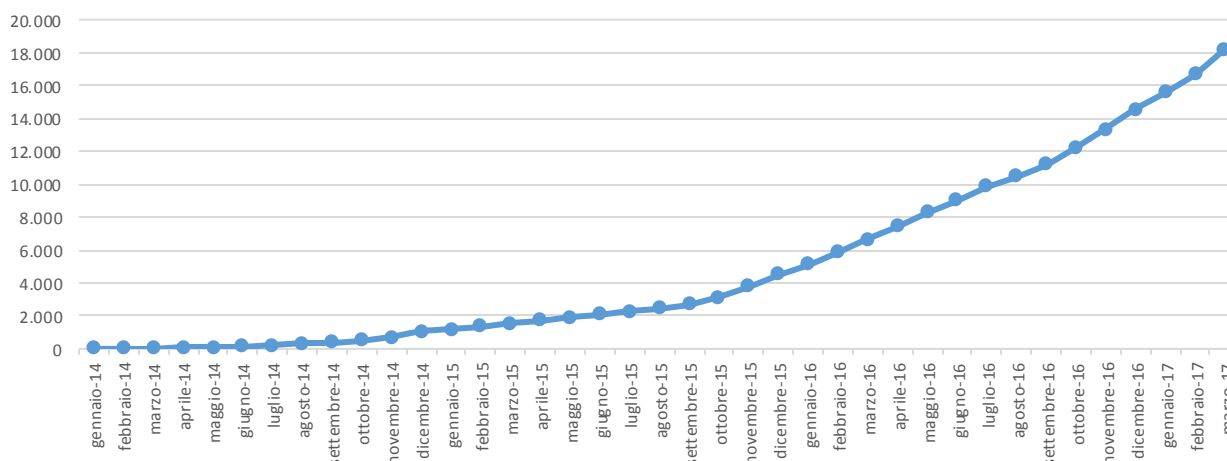
Alla fine di febbraio l’AIFA ha annunciato sul suo sito web ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)) l’attivazione di una nuova modalità per la segnalazione delle reazioni avverse sospette da farmaci e vaccini. Gli operatori sanitari e i cittadini possono ora segnalare direttamente in Internet collegandosi al sito [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it). Una volta compilata, la scheda di segnalazione arriva direttamente al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura e da lì alla Rete nazionale di farmacovigilanza.

Il sistema non solo consente un veloce invio delle segnalazioni (non si deve cercare il modulo per fare la segnalazione o l’indirizzo o il fax della propria struttura di riferimento a cui inviare la scheda) ma riduce molto il carico di lavoro legato alla gestione e all’inserimento delle segnalazioni nel database dell’AIFA.

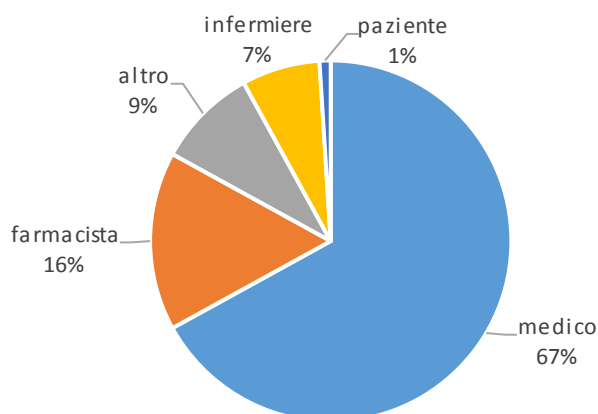
La piattaforma è stata sviluppata per conto di AIFA dall’Università di Verona, con il contributo del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto. La collaborazione di AIFA con il mondo della ricerca universitaria nasce dall’esigenza di sperimentare nuovi metodi sia nella raccolta sia nell’analisi dei dati della segnalazione spontanea. La recente normativa europea sulla farmacovigilanza ha focalizzato l’attenzione sia sulle segnalazioni dirette da parte dei cittadini sia sull’utilizzo degli strumenti digitali per la segnalazione. La direttiva europea stabilisce infatti (art. 107 bis) che le segnalazioni possono essere fatte attraverso i portali web nazionali. Lo stesso decreto italiano di recepimento della normativa europea (decreto 30 aprile 2015 art. 22) stabilisce che i medici e i cittadini possono segnalare anche tramite il portale web dell’AIFA.

La segnalazione via web è ormai presente in tutti i Paesi europei ed è ampiamente utilizzata ovunque. In Italia il Veneto è stata la prima regione a introdurre Vigifarmaco nel gennaio 2014 e dopo circa un anno, provato il sistema anche in altre regioni, è stato lanciato a livello nazionale. La [figura 1](#) mostra il numero complessivo delle segnalazioni arrivate ogni mese via web dal gennaio 2014 al marzo 2017. La [figura 2](#) indica invece da chi vengono fatte le segnalazioni online.

**Fig. 1 Numero di segnalazioni via web da gennaio 2014 a marzo 2017**



**Fig. 2 Tipologia dei segnalatori di Vigifarmaco**



Il numero delle segnalazioni via web è rapidamente salito e in Veneto, in alcune strutture, il numero delle segnalazioni web è ormai superiore a quello delle schede cartacee. Il tipo e il numero dei segnalatori è rimasto sostanzialmente immutato, mettendo in luce lo spostamento di operatori sanitari, che già segnalavano, dalla carta al web e che la nuova modalità di segnalazione non ha per ora coinvolto nuovi segnalatori, soprattutto fra i cittadini. Va però sottolineato che Vigifarmaco è stato inserito nel sito dell’AIFA solo a fine febbraio 2017, prima di allora non era riportato nelle prime pagine dei motori di ricerca e questo ne ha certamente limitato l’utilizzo.

Molti aspetti specifici nell’ambito della segnalazione di reazioni avverse tramite Internet sono stati oggetto di ricerca in questi anni. Uno di questi riguarda il modo con cui vengono descritte le reazioni avverse dal segnalatore. Quasi tutti i sistemi di segnalazione web prevedono che il segnalatore descriva la reazione scegliendo i termini da un menu a tendina o da un campo di testo ad autocompletamento. La scelta viene fatta da una lista che include di solito i termini presenti nella terminologia MedDRA, riferimento di tutti i sistemi di segnalazione spontanea. Un sistema così organizzato riduce il lavoro di codifica delle reazioni da parte del personale dei centri di farmacovigilanza ma complica la scelta del segnalatore, che deve scegliere i termini corretti da una lista che ne contiene oltre 70.000. In qualche caso si è cercato di sviluppare una versione più semplificata di MedDRA ma i termini rimangono tanti e difficilmente selezionabili. Ciò può indurre a errori soprattutto nel caso di segnalazioni da parte dei cittadini. Questi infatti tendono a descrivere con più dettaglio rispetto ai medici gli eventi avversi che hanno avuto usando anche termini poco scientifici.

In Vigifarmaco la descrizione della reazione è come testo libero per lasciare piena libertà al segnalatore. I responsabili di farmacovigilanza nelle ASL hanno però a disposizione all’interno della piattaforma uno strumento software che assegna automaticamente i codici MedDRA al testo segnalato.

Un altro aspetto importante è la possibilità di fare le segnalazioni utilizzando i dispositivi mobili (per esempio uno smartphone) largamente diffusi nella popolazione. Il 2016 è stato l’anno nel quale il numero di utenti in Italia che usa Internet con lo smartphone o il tablet ha superato il numero di utenti con il PC o il notebook. E’ quindi importante facilitare chi vuole usare i dispositivi mobili per la segnalazione. A questo scopo è possibile adattare la visualizzazione dei siti web allo schermo degli smartphone o è possibile sviluppare applicazioni specifiche (App) per la segnalazione. Le App devono essere adattate ai sistemi operativi presenti nei dispositivi (Android o iOS) e consentono di utilizzare molte funzionalità ormai largamente usate in altri contesti. Con le App sarebbe possibile



segnalare una reazione cutanea con una fotografia, parlare per descrivere una reazione invece di scrivere, fotografare la scatola del farmaco sospetto, inviare la segnalazione alla persona corretta in funzione del posto in cui si trova il segnalatore (geolocalizzazione). E' anche possibile utilizzare la App come strumento per l'informazione di ritorno al segnalatore.

In Europa un progetto specifico (WEB-RADR) che coinvolge tra gli altri l'EMA e alcune agenzie europee sta lavorando anche alla segnalazione tramite App. Nell'ambito del progetto (che è possibile seguire sul sito [www.web-radr.eu](http://www.web-radr.eu)) è stata sviluppata una prima versione della App, che ancora non contiene molte delle funzioni prima descritte. La App, disponibile sia per Android sia per iOS, è stata lanciata nel Regno Unito, in Olanda e in Croazia. Nel Regno Unito l'Agenzia inglese ha reso disponibile la App da agosto 2016 e da allora le segnalazioni arrivate con questo strumento sono meno di un migliaio. Questo numero modesto è indice della difficoltà comunque presente nel coinvolgere i segnalatori. Da una parte i pazienti che usano più farmaci e che sono quindi più esposti agli eventi avversi sono più anziani e quindi in genere meno esperti nell'utilizzo della tecnologia. Dall'altra gli operatori sanitari (per esempio i medici) usano già altri sistemi informatici per la gestione dei loro pazienti, inclusi gli eventi avversi da farmaci, e hanno poco tempo per la segnalazione, anche se tramite App.

Per quanto riguarda Vigifarmaco a breve saranno disponibili sia la versione per i dispositivi mobili sia una App specifica. Nel frattempo però è già attivo un primo collegamento tra il Sistema e uno dei software utilizzato dai medici di medicina generale (Momed di Videopress). In questo collegamento un medico che vuole segnalare un evento avverso registrato nella sua cartella clinica può inserire le informazioni necessarie aggiungendole a quelle già presenti nel Sistema e con un semplice clic inviare direttamente la segnalazione a Vigifarmaco. Un collegamento analogo sta partendo con il Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale Regionale del Veneto per la segnalazione di eventi avversi dopo vaccinazione.

E' auspicabile che altre software house decidano di implementare il collegamento a Vigifarmaco nei loro sistemi.

### UN CORSO FAD PER CONOSCERE VIGIFARMACO

Tra dicembre 2015 e dicembre 2016 è stato erogato, nell'ambito del programma FaViFAD sulla piattaforma [www.saepe.it](http://www.saepe.it), il primo corso FAD dedicato a Vigifarmaco. Obiettivo era spiegare agli operatori sanitari l'uso della piattaforma Vigifarmaco per rendere più semplice e corretta la compilazione dei campi per una segnalazione di reazione avversa.

Il corso, strutturato con casi di pratica quotidiana per rendere ancora più diretto l'uso della piattaforma, invitava anche i partecipanti a usare successivamente Vigifarmaco per inviare le proprie segnalazioni.

Dieci Regioni (Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Lombardia, Marche, Piemonte, Puglia, Sicilia, Veneto) più la Provincia autonoma di Bolzano hanno sostenuto il corso, garantendone l'accesso gratuito ai propri operatori sanitari.

In totale hanno partecipato 6.089 operatori sanitari, con picchi in Regione Lombardia (1.431), Veneto (1.277) ed Emilia-Romagna (1.056).

I dati di customer satisfaction indicano che il corso è stato molto apprezzato, con percentuali di efficacia e utilità tra il 98 e il 99% nelle risposte dei partecipanti, dato confermato anche dai commenti lasciati dagli operatori sanitari in piattaforma, positivi nel 98,5% dei casi.

## Inappropriatezza prescrittiva in geriatria: i criteri STOPP&START

La gestione della terapia farmacologica nel paziente geriatrico è un aspetto critico sempre più rilevante.<sup>1</sup> Il fisiologico processo di invecchiamento è caratterizzato da cambiamenti strutturali e funzionali che riguardano tutti gli apparati e si traduce in una minore capacità nel mantenere l'omeostasi e in una maggiore vulnerabilità agli insulti esterni. In aggiunta la complessa fisiopatologia dell'anziano, le patologie croniche e le comorbidità, spesso presenti, impongono frequentemente una poliprescrizione, che rende più sensibili allo sviluppo di interazioni e reazioni avverse ai farmaci.<sup>2</sup>

La definizione di inappropriatezza prescrittiva comprende: prescrizioni sbagliate (farmaci che incrementano significativamente il rischio di eventi avversi), prescrizioni ingiustificate (farmaci prescritti senza una chiara indicazione clinica) e mancate prescrizioni (omissione di farmaci con un potenziale benefico).<sup>3,4</sup> Nella scelta della terapia più appropriata per il paziente è importante tenere in considerazione molti aspetti come la comorbidità, lo stato funzionale e cognitivo, gli obiettivi terapeutici e l'aspettativa di vita. L'inappropriatezza prescrittiva è uno dei principali fattori di rischio per reazioni avverse ai farmaci nell'anziano portando a ospedalizzazione, morte e ampio utilizzo di risorse economiche e sanitarie.<sup>5,6,7</sup>

Considerando che la gran parte degli eventi avversi ai farmaci è prevenibile,<sup>8</sup> uno strumento di rilevazione delle inappropriatezze prescrittive nell'anziano è fondamentale per migliorare la qualità di assistenza del paziente.<sup>9</sup>

### Un metodo che funziona

Il metodo STOPP&START è un sistema di valutazione dell'inappropriatezza prescrittiva basato su due tipologie di criteri: classi di farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e classi di farmaci che sarebbero da prescrivere (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). La prima versione dei criteri STOPP&START è stata validata e pubblicata nel 2008 ed è stata elaborata da un gruppo di esperti in farmacologia geriatrica inglesi e irlandesi utilizzando il metodo Delphi.<sup>10</sup> In letteratura si trovano sia studi osservazionali sia trial clinici che hanno applicato questi criteri<sup>11</sup> ed è stata dimostrata una maggiore sensibilità e completezza di questo metodo rispetto ad altri (come per esempio i noti criteri di Beers statunitensi).<sup>12</sup> L'applicazione del metodo come screening al momento del ricovero comporta una migliore appropriatezza prescrittiva alla dimissione e a distanza di tempo, riduzione degli episodi di delirium, delle cadute e dei tempi di degenza e risparmio in termini economici.<sup>13</sup>

A ottobre 2014 è stato pubblicato un aggiornamento ai criteri STOPP&START: le raccomandazioni sono passate da 87 a 114 e per l'elaborazione si sono coinvolti esperti in farmacologia geriatrica provenienti da 13 paesi europei.<sup>14</sup>

I criteri STOPP sono 80: identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché sbagliati per posologia o durata della terapia o ingiustificati perché mancanti di indicazione clinica.

I criteri START sono 34: identificano farmaci con potenziale benefico per il trattamento o la prevenzione di una malattia.

A oggi pochi studi hanno utilizzato i nuovi criteri STOPP&START, di cui non esiste una traduzione approvata in italiano.

## Il primo studio in Italia

In Italia presso le Unità Operative Geriatria A e B dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona tra settembre 2015 e febbraio 2016 è stato condotto uno dei primi studi osservazionali con la seconda versione dei criteri STOPP&START. I pazienti inclusi nello studio sono stati i primi cinque ricoverati ogni settimana indipendentemente da età, etnia, genere e tipo di malattia; sono stati esclusi quelli con meno di sei mesi di aspettativa di vita. Dallo studio emerge che la prevalenza di inappropriata prescrizione nei pazienti geriatrici è elevata.

Tra le inapproprietezze di più frequente riscontro nelle terapie domiciliari secondo i criteri STOPP si sono visti: l'uso inappropriato di benzodiazepine, farmaci prescritti senza una durata specifica anche quando questa era definita, farmaci assunti senza indicazione clinica a supporto (più frequentemente inibitori di pompa protonica e allopurinolo), presenza concomitante in terapia di antagonisti dell'aldosterone e farmaci risparmiatori di potassio senza monitoraggio semestrale della potassiemia e infine l'uso di ticlopidina (nonostante l'esistenza di farmaci alternativi di maggiore efficacia e con meno effetti collaterali).

Per quanto riguarda le più frequenti mancate prescrizioni secondo i criteri START si è osservato che: il 30% dei pazienti non si era sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale l'anno precedente, nessuno si era mai vaccinato contro lo pneumococco e in nessuna lettera di dimissione si raccomandava l'esecuzione dei vaccini. Altre omissioni di prescrizione frequenti erano la mancata supplementazione di vitamina D e calcio in pazienti a rischio di carenza, la mancata prescrizione di una terapia antiaggregante, di statine e di ACE inibitori.

Per quanto riguarda l'influenza dell'ospedalizzazione sulle terapie si è visto che il numero medio di farmaci inappropriati per paziente secondo i criteri STOPP era in calo (diminuzione statisticamente significativa) alla dimissione rispetto all'ingresso. La prevalenza di pazienti con almeno un farmaco inappropriato in terapia passava dal 77,7% dell'ingresso al 66,0% alla dimissione. Per quanto riguarda l'impatto dell'ospedalizzazione sulle mancate prescrizioni (START) si è visto che la prevalenza di pazienti con almeno un'omissione era del 100% sia all'ingresso sia alla dimissione. Si è però visto che escludendo le vaccinazioni dall'analisi l'andamento delle prevalenze tra ingresso e dimissione cambiava: la prevalenza di pazienti con almeno una mancata prescrizione diminuiva alla dimissione, passando dal 59% dell'ingresso al 51%.

Nello studio i pazienti più a rischio di inappropriata prescrizione e quindi da valutare più attentamente erano: i residenti presso strutture protette o con assistenza a domicilio, gli allettati o con basso grado di mobilità, i pazienti con uno o più ricoveri nell'ultimo anno, chi aveva una o più sindromi geriatriche, chi aveva molti farmaci in terapia e i pazienti con decadimento cognitivo. Inoltre si è visto che la contemporanea presenza di quattro fattori (decadimento cognitivo, luogo di provenienza, scarso grado di mobilità, almeno un ricovero nell'ultimo anno) si associava a un rischio maggiore di terapie inappropriate. In particolare avere 3 o 4 di questi fattori quintuplicava il rischio di avere più di due farmaci inappropriati in terapia (*odds ratio*: 5,5) rispetto a chi non aveva questi fattori.

L'applicazione dei criteri STOPP&START come screening all'ingresso del paziente in ospedale o nell'ambulatorio del medico di medicina generale potrebbe essere occasione per il clinico di riflettere sulla terapia del paziente e di rilevarne errori od omissioni di prescrizione. Questo metodo non può sostituire valutazione e giudizio clinico, ma può essere uno strumento di supporto e ottimizzazione della terapia, che in un paziente fragile come l'anziano va rivalutata frequentemente.

---

**Luca Pellizzari<sup>1</sup> e Doriana Franch<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Geriatria A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>2</sup> Studentessa in Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Verona

**Bibliografia**

1. BMJ Open 2015;5:1-12. CDI □□□
2. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:319-26. CDI NS
3. Drugs Aging 2012;29:437-52. CDI
4. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:1415-27. CDI □□□
5. Neurocrit Care 2014;21:526-33. CDI □□□
6. Brit J Clin Pharmacol 2010;69:543-52. CDI □□□
7. Clin Intervent Aging 2014;9:2079-86. CDI □□□
8. Ann Pharmacother 2011;45:977-89. □□□
9. Age Ageing 2008;37:138-41. CDI □□□
10. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:72-83.
11. J Clin Pharm Therapeut 2013;38:360-72. CDI □□□
12. Age Ageing 2008;37:673-9. CDI □□□
13. J Clini Pharm Therapeut 2016;41:158-69. CDI ■■□



# Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Renata Bortolus**, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona e **Marco Tuccori**, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

## La qualità delle informazioni nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è la fonte di informazione ufficiale e giuridicamente riconosciuta su un farmaco per gli operatori sanitari dell'Unione Europea. Informazioni specifiche di sicurezza concernenti l'uso in gravidanza, allattamento ed età fertile nonché gli effetti specifici sulla fertilità sono descritte in una apposita sezione dell'RCP, il cui contenuto è stabilito dalla Commissione Europea.<sup>1</sup>

È molto importante quindi che il contenuto dell'RCP sulle informazioni per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento sia chiaro e aggiornato. La decisione di prescrivere un farmaco in gravidanza è sempre delicata. Sebbene gli effetti teratogeni dei farmaci causino approssimativamente l'1% delle malformazioni congenite, la tendenza generale di operatori sanitari e pazienti è quella di sovrastimare questa prevalenza.<sup>2</sup> Ci sono situazioni in cui il beneficio per la madre e per il feto potrebbe essere superiore al rischio, tuttavia sia il prescrittore sia la donna potrebbero scegliere di evitare la somministrazione semplicemente perché l'informazione disponibile è incerta o ambigua.<sup>3</sup>

Uno studio<sup>1</sup> ha effettuato una valutazione specifica della sezione dedicata a gravidanza e allattamento di 534 RCP di farmaci autorizzati con procedura centralizzata, aggiornati al 18 aprile 2011, escludendo quelli con indicazioni principali per uso in post menopausa, per uso pediatrico, per uso esclusivo nella popolazione maschile, per uso contraccettivo e per uso nelle tecniche di fecondazione assistita. Gli autori hanno utilizzato uno schema prefissato per l'estrazione e l'interpretazione delle informazioni in maniera standardizzata e in particolare: a) se il farmaco può attraversare la barriera placentare e se è escreto nel latte materno; b) l'esistenza di studi preclinici e clinici o di esperienza clinica sull'uso del farmaco in gravidanza o durante l'allattamento; c) gli effetti dei farmaci sulla fertilità; d) l'uso nelle donne in età fertile; e) la presenza di raccomandazioni specifiche per l'uso del farmaco in gravidanza e allattamento. I risultati sono stati forniti separatamente per le informazioni sull'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

### Uso in gravidanza

Di 534 RCP analizzati, 477 (89,3%) non fanno menzione dell'attraversamento placentare, 46 (8,6%) indicano che il farmaco può attraversare la barriera placentare, 7 (1,3%) indicano che il farmaco non è in grado di superare la barriera placentare e 4 (0,7%) dichiarano che le informazioni sull'attraversamento placentare non sono disponibili.

L'esistenza di studi preclinici di valutazione degli effetti teratogeni è riportata in 408 RCP (76,4%). In 78 RCP non è menzionata l'esistenza di studi di teratogenesi su modelli preclinici, mentre in 153 non viene data alcuna informazione sull'esistenza di studi analoghi in soggetti umani. Dei 106 RCP (19,8%) che riportano studi clinici o esperienza clinica in donne gravide, 15 (14,2%) non forniscono informazioni sugli effetti avversi potenziali per l'embrione, il feto o il neonato in caso di esposizione al farmaco.





In 505 RCP (94,6%) si raccomanda di evitare l'uso in gravidanza, in 20 RCP (3,7%) l'uso è consentito, mentre in 9 (1,7%) non sono riportate raccomandazioni.

In caso di uso inavvertito in gravidanza 448 RCP (87,3%) non forniscono informazioni su come gestire l'esposizione.

Le informazioni relative agli effetti sulla fertilità sono assenti in 422 RCP (79,0%).

### Uso durante l'allattamento

Di 534 RCP analizzati 115 (21,5%) non riportano alcuna informazione sull'eventualità che il farmaco sia escreto nel latte materno. Degli 88 RCP (16,5%) che riportano l'escrezione del farmaco nel latte materno 78 (88,6%) non forniscono informazioni su possibili effetti avversi in neonati che hanno ingerito il latte.

In 492 RCP (92,1%) l'uso in allattamento non è consentito anche se 83 di questi RCP (16,9%) non forniscono informazioni circa l'escrezione del farmaco nel latte materno.

I dati di questo studio nel loro insieme dimostrano un'informazione insufficiente riguardo all'uso dei farmaci in gravidanza e allattamento negli RCP europei. L'uso dei farmaci in gravidanza è controindicato nel 90% degli RCP esaminati. In molti casi tuttavia questa restrizione d'uso non è guidata dalla consapevolezza di effetti noti sul feto ma dalla mancanza di informazioni. È probabile che questo atteggiamento spesso rifletta una strategia di medicina difensiva esercitata sia dall'industria farmaceutica sia dai prescrittori.<sup>3</sup> Tuttavia, per quanto un atteggiamento prescrittivo cauto sia raccomandabile, è importante considerare anche che la sotto-prescrizione di alcuni farmaci in gravidanza potrebbe essere estremamente pericolosa sia per la madre sia per il feto.<sup>4</sup> Allo stesso modo, lo sarebbe anche privare senza motivo il neonato dei benefici dell'allattamento.

Per questo è importante che le agenzie regolatorie incentivino la raccolta di informazioni sull'esposizione ai farmaci di donne gravide o in allattamento e che le informazioni contenute negli RCP siano aggiornate di conseguenza. In caso di incertezza è importante invitare prescrittori e pazienti a documentarsi presso specialisti e strutture dedicate che offrono servizi di informazione sull'uso dei farmaci.

### Irma Convertino e Marco Tuccori

Sezione di Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

### Bibliografia

1. Brit J Clin Pharmacol 2015;79:537-44. CDI □□□
2. Expert Opin Pharmacother 2003;4:949-61.
3. Drug Saf 2008;31:799-806. CDI □□□
4. Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol 2004;114:182-8. CDI NS



## Rischio teratogeno: nuovi dati scagionano gli ACE inibitori

Uno studio di coorte condotto dalla Harvard Medical School di Boston suggerisce che l'impiego di ACE inibitori non aumenta il rischio di malformazioni nel neonato.

I ricercatori hanno analizzato 1.333.624 gravidanze a termine con neonato vitale assistite da Medicaid. Per 4.107 (0,31%) era riportata una storia di esposizione nel primo trimestre di gravidanza alla classe di farmaci indagata. I dati grezzi hanno mostrato una differenza significativa nella prevalenza di malformazioni nel gruppo di madri esposte rispetto alle non esposte (tutte le malformazioni 5,9 rispetto a 3,3%, rischio relativo 1,82, limiti di confidenza al 95% da 1,61 a 2,06; malformazioni cardiache 3,4 rispetto a 1,2%, rischio relativo 2,95, limiti di confidenza al 95% da 2,5 a 3,47; malformazioni a carico del sistema nervoso centrale 0,27% rispetto a 0,18%, rischio relativo 1,46, limiti di confidenza al 95% da 0,81 a 2,64). Dopo aver limitato l'analisi alle gravide con ipertensione cronica in gravidanza e aver corretto per i fattori di confondimento, però, non si è confermato l'aumento del rischio di malformazioni congenite di qualsiasi natura (rischio relativo 0,89, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 1,06), cardiache (rischio relativo 0,95, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 1,21) o a carico del sistema nervoso centrale (rischio relativo 0,54, limiti di confidenza al 95% da 0,26 a 1,11).

I dati sui possibili rischi associati all'uso degli ACE inibitori in gravidanza sono controversi. Nel primo trimestre ci sono prove (con qualche risultato di segno opposto) di una discreta sicurezza, mentre nel secondo e terzo trimestre è accertata una fetotossicità.

1. Bateman BT, Paterno E, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2017;129:174-84. **CDI** ■□□

## Inibitori di pompa e antipertensivi

Gli inibitori della pompa protonica potrebbero esercitare un'importante interazione farmacologica sui farmaci antipertensivi nitroderivati. Farmacologi del Karolinska Institutet di Stoccolma hanno effettuato uno studio controllato e randomizzato in doppio cieco su 15 volontari sani normotesi (età da 19 a 39 anni) assegnandoli casualmente al pretrattamento con esomeprazolo (3x40 mg) o con placebo prima della somministrazione di sodio nitrito (0,3 mg/kg per bocca). Il monitoraggio pressorio ha mostrato che l'effetto ipotensivo (riduzione massima osservata  $6 \pm 1,3$  mmHg) era attenuata dall'esomeprazolo. Va sottolineato che i livelli plasmatici di nitriti, nitrati e nitroderivati erano simili nei due gruppi sperimentali.

A conferma che l'interazione fosse riconducibile a una modificazione dell'acidità gastrica, il sodio nitrito è stato somministrato a 8 volontari per via infusione (dosi di 1, 10, 30 nmol/kg). Nonostante i livelli plasmatici di nitrito fossero simili a quelli determinati dopo la somministrazione per bocca (circa  $1,8 \mu\text{mol/l}$ ) non si sono però in questo caso registrate modificazioni dei livelli pressori.

Nella pratica clinica, è opportuno considerare la possibilità che gli inibitori della pompa protonica attenuino l'azione antipertensiva dei farmaci nitroderivati, ma anche di composti donatori di NO naturalmente presenti negli alimenti.

Gli autori suggeriscono inoltre, invitando ad approfondire la questione con studi mirati, che i loro risultati possano in parte spiegare la segnalazione di un aumento di incidenti cardiovascolari con l'uso prolungato o cronico di inibitori della pompa protonica.

1. Montenegro MF, Sundqvist ML, et al. Blood pressure-lowering effect of orally ingested nitrite is abolished by a proton pump inhibitor. *Hypertension* 2017;69:23-31. **CDI** ■■■



### La terapia antiretrovirale apre le porte al *Treponema*

Dati epidemiologici provenienti da diverse parti nel mondo segnalano un rilevante aumento dei casi di sifilide tra pazienti maschi omosessuali, specie se con infezione da HIV e in trattamento con terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART).

I ricercatori della University of British Columbia di Vancouver hanno assunto che non sia valida, o almeno non esauriente, la teoria dominante che riconduce questo diffondersi del *Treponema pallidum* a una maggiore propensione a rapporti non protetti, per una percezione di falsa sicurezza generata dai progressi nella gestione della malattia. Tale teoria non spiega infatti perché sia cresciuta, nella sottopopolazione di interesse, molto più l'incidenza della sifilide che quella di altre malattie a trasmissione sessuale come la gonorrea e l'infezione da *Chlamydia*.

L'ipotesi degli studiosi canadesi prevede un ruolo della HAART di compromissione dell'immunità cellulare e umorale, facilitando l'infezione da *Treponema*.

Per verificarla è stato utilizzato un modello matematico riconducibile al tradizionale modello SIR (Suscettibili, Infetti, Rimossi) per lo studio delle epidemie che tiene conto della modalità di diffusione dell'HIV, del *Treponema* e dei possibili comportamenti adottati dai soggetti (sieronegatività o positività, numero di partner, protezioni adottate).

Le varie simulazioni hanno permesso di concludere che nell'aumento dei casi di sifilide entrino in gioco sia i comportamenti a rischio sia l'azione di immunodepressione della HAART.

Questi risultati meritano ulteriori studi di approfondimento e richiedono da subito una maggiore vigilanza nei pazienti in trattamento con HAART.

1. Rekart ML, Ndifon W, et al. A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to *Treponema pallidum*? *Sex Transm Infect* 2017; DOI:10.1136/sextrans-2016-052870. **CDI** □□□

### Sicurezza dei chelanti nei pazienti giovani

Una revisione sistematica coordinata dai ricercatori dell'Università Friedrich-Alexander di Erlangen-Norimberga, ha analizzato nella popolazione pediatrica e giovanile (età inferiore ai 25 anni) con emoglobinopatia gli eventi avversi di deferoxamina, deferiprone e deferasirox, da soli o in combinazione tra loro. Sono stati selezionati 34 studi con disegno prospettico pubblicati dal 1947 al 2016 (2.040 pazienti coinvolti, dei quali 937 in terapia con deferasirox, 667 con deferiprone, 198 con deferoxamina, gli altri con combinazioni parallele o sequenziali; follow up medio 13 mesi). Sono stati inoltre individuati 92 studi di casi che riguardavano 246 pazienti.

E' emerso un profilo di sicurezza complessivamente favorevole dei chelanti.

Si è osservato un aumento delle transaminasi con tutti i farmaci (3,9-31,3%), la comparsa di disturbi gastrointestinali con deferiprone (3,7-18,4%) e con deferasirox (5,8-18,8%).

Raramente (0,4-1,1%) gli eventi avversi hanno portato alla sospensione della terapia.

Le informazioni sull'impiego combinato erano limitate, ma non descrivono un aumento del rischio di eventi avversi.

I risultati di questa metanalisi, quando circoscritti alla popolazione giovanile in precedenza meno studiata, sembrano indicare che la deferoxamina, l'unico dei tre chelanti somministrato per via endovenosa, sia meglio tollerata, con nessuna segnalazione di eventi avversi gravi, rispetto a una frequenza comunque bassa con deferasirox e deferiprone.

I dati sono sostanzialmente in linea con quelli dichiarati nelle schede tecniche dei singoli farmaci.



1. Botzenhardt S, Li N, et al. Safety profiles of iron chelators in young patients with haemoglobinopathies. *Eur J Haematol* 2017;98:198-217. **CDI** □□□

### Gli antivirali non sono tutti uguali per il rene

Alcuni inibitori della proteasi dell'HIV hanno un profilo di sicurezza renale migliore di altri. Sono queste le conclusioni dello studio di coorte britannico UK CHIC, relativi a 1.430 pazienti con infezione da HIV (età mediana 45 anni, 79% maschi, 76% con carica virale non rilevabile, eGFR mediana 93 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>).

I ricercatori hanno confrontato la funzione glomerulare (espressa come andamento su base annua dell'eGFR) prima e dopo il passaggio da atazanavir o lopinavir a darunavir.

Dopo correzione per i fattori di confondimento, si è osservato un miglioramento dell'eGFR sia negli 853 pazienti che hanno effettuato lo switch atazanavir-darunavir (modificazione pre rispetto a post switch: -0,84 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno rispetto a 1,23 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno, p<0,001) sia nei 577 che sono passati da lopinavir a darunavir (-0,57 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno rispetto a 0,62 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno, p<0,001).

L'analisi è stata ripetuta nel sottogruppo di pazienti con un deterioramento rapido dell'eGFR in corso di trattamento (>5 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> all'anno) e nel sottogruppo con un eGFR <60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, confermando un significativo recupero della funzione renale (p<0,001 per entrambi i confronti). Questi risultati sono stati replicati anche escludendo i pazienti che al momento del passaggio da un antivirale all'altro avevano sospeso il tenofovir (sottogruppo con atazanavir p<0,002, sottogruppo con lopinavir p<0,004).

Era già noto che l'impiego di atazanavir e lopinavir nei pazienti con infezione da HIV peggiora la compromissione della funzionalità renale, mentre non c'erano informazioni su darunavir che sembrerebbe meno nefrotossico. Gli autori ipotizzano anche un ruolo sfavorevole del tenofovir in associazione, in accordo con quanto già segnalato da altri studi.

1. Jose S, Nelson M, et al; UK CHIC study. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *AIDS* 2017;31:485-92. **CDI** ■□□

### Pancreas e sitagliptin vanno d'accordo?

Una sottoanalisi dello studio internazionale TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) disegnato per valutare la sicurezza cardiovascolare di sitagliptin, sembra escludere che il suo impiego aumenti il rischio di malattie del pancreas, come ipotizzato in studi precedenti.

Tra i 14.671 pazienti reclutati e seguiti per un follow up mediano di 3 anni, la frequenza di pancreatite acuta non è risultata significativamente diversa con l'inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e con il placebo (0,3% nei trattati rispetto a 0,2%, hazard ratio 1,93, limiti di confidenza al 95% da 0,96 a 3,88; 0,107 rispetto a 0,056 casi per 100 anni-paziente). Peraltro nel braccio di trattamento si sono registrati 4 casi di pancreatite grave, 2 dei quali fatali.

Anche la frequenza di cancro del pancreas era simile nei due bracci sperimentali (0,1% nei trattati rispetto a 0,2%, hazard ratio 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,28 a 1,51; 0,042 rispetto a 0,066 casi per 100 anni-paziente).

Sitagliptin non sembra dunque comportare un danno al pancreas tale da innescare l'insorgenza di processi infiammatori o neoplastici. Questo dato si discosta da quanto osservato dagli autori dopo l'analisi dei dati aggregati di precedenti studi clinici che riguardavano due antidiabetici della stessa classe (saxagliptin e alogliptin). E' stato infatti individuato un aumento del rischio di pancreatite



acuta (3 studi clinici, rischio relativo 1,78, limiti di confidenza al 95% da 1,13 a 2,81) e un effetto nullo sul rischio oncologico (2 studi clinici, rischio relativo 0,54, limiti di confidenza al 95% da 0,20 a 1,04).

I risultati dello studio sembrerebbero rassicuranti, ma la rarità degli eventi osservati (che spiega anche l'apparente effetto favorente la pancreatite e l'apparente effetto protettivo rispetto al cancro se si considerano i numeri assoluti) e i 4 casi di pancreatite grave nel gruppo di trattamento suggeriscono di rimandare un giudizio definitivo.

1. Buse JB, Bethel MA, et al; TECOS Study Group. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS Study. *Diabetes Care* 2017;40:164-70. **CDI** ■□□