

FOCUS

farmacovigilanza

► NOVEMBRE 2011 ◀



La farmacogenetica in oncologia

Marzia Del Re, Romano Danesi
 UO Farmacologia, Dipartimento di Medicina Interna,
 Università di Pisa

L'indice terapeutico della maggior parte degli agenti citotossici è ancora oggi un elemento critico di sicurezza del trattamento perché l'attività farmacologica contro le cellule tumorali è associata quasi invariabilmente a fenomeni di tossicità nei confronti dei tessuti sani. I recenti progressi delle metodologie analitiche e il sequenziamento del genoma hanno permesso la scoperta di varianti alleliche di geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci, nella farmacocinetica o nella farmacodinamica; queste alterazioni possono essere correlate alla chemiosensibilità o alla tolleranza nei confronti dei farmaci.

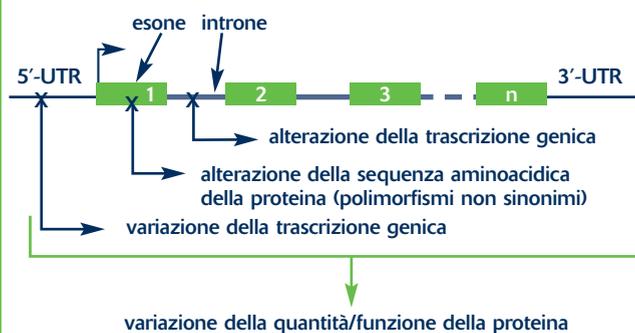
La scoperta di correlazioni fra mutazioni geniche e differenti profili di espressione e suscettibilità dei tumori nei confronti dei farmaci dovrebbe rendere possibile una scelta più razionale del tipo di trattamento. Le analisi genetiche possono essere effettuate con un'ampia gamma di tecnologie adatte a individuare le alterazioni del materiale genico. Infine, il recente sviluppo della metodologia dei microarray del DNA permette lo screening dell'intero genoma con finalità diagnostiche.

L'identificazione di geni candidati per le analisi farmacogenetiche è un processo complesso perché l'attività dei chemioterapici antitumorali è influenzata da:

- attivazione e inattivazione metabolica
- espressione dei bersagli farmacologici
- integrità dei sistemi di trasduzione che riconoscono le lesioni cellulari e promuovono o inibiscono l'apoptosi
- efficacia dei sistemi di riparazione del DNA
- attività dei trasportatori attivi dei farmaci al di fuori delle cellule.

Il fine ultimo della farmacogenetica sarà la stratificazione dei pazienti in categorie in base alla loro probabilità di rispondere al trattamento con i farmaci e al rischio di tossicità in seguito al trattamento chemioterapico.

Figura 1. Cause di variabilità genetica



L'identificazione di fattori genetico-molecolari predittivi della tossicità ai farmaci antitumorali e il possibile sviluppo di un test genetico per la personalizzazione della terapia nei pazienti sono uno degli aspetti più innovativi della ricerca clinica in campo oncologico.

Le cause più frequenti di variabilità genetica consistono nella presenza di polimorfismi nelle regioni 5'-UTR e negli esoni; queste alterazioni possono, con maggiore probabilità rispetto ai polimorfismi intronici e della regione 3'-UTR, causare un'alterazione funzionale di proteine coinvolte nel metabolismo e/o nel meccanismo d'azione dei farmaci, modificando sensibilmente la tossicità o la risposta al trattamento farmacologico; a questo scopo, la farmacogenetica è la disciplina che studia le basi genetiche della risposta ai farmaci (Fig. 1, sopra).

Il caso delle fluoropirimidine

Le fluoropirimidine (5-fluorouracile e il suo profarmaco capecitabina) sono molto utilizzate, da sole o in associazione con altri chemioterapici, in oncologia nel trattamento di molti tumori solidi, come il tumore del colon-retto, della mammella e dell'area testa-collo come terapia adiuvante o della malattia metastatica. L'utilizzo di questi farmaci, tuttavia, può essere associato a grave tossicità di grado 3-4 gastrointestinale ed ematologica (31-34% dei casi), tal-

>> segue a pagina 8

Sommario

- 2 Leucoencefalopatia multifocale progressiva: l'associazione con gli immunosoppressori
- 3 Dronedaronone da limitare nell'uso
- 4 Anticoagulanti ed erbe: un legame pericoloso
- 5 Gli insegnamenti del dietilstilbestrolo
- 6 Le notizie dalle Agenzie regolatorie
- 7 Le urine rosse di Angelica

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Iscrivetevi alla newsletter quindicinale per essere sempre aggiornati con le notizie di farmacovigilanza dalla letteratura e dalle agenzie regolatorie



Leucoencefalopatia multifocale progressiva: immunosoppressori nel trapianto

Nei soggetti trapiantati occorre riconoscere per tempo i segni della malattia neurologica che sarebbe secondaria all'utilizzo della terapia immunosoppressiva

La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una malattia demielinizzante causata dal virus John Cunningham (JCV). Si stima che questo virus si trovi in fase latente nel distretto urinario dell'80% circa della popolazione mondiale. La fase attiva dell'infezione si manifesta in situazioni di compromissione del sistema immunitario e inizia con sintomi neurologici molto variabili e piuttosto aspecifici (debolezza, astenia, disturbi della visione), aspetto che rende difficile una diagnosi precoce (basata essenzialmente sui risultati della risonanza magnetica cerebrale e di indagini virologiche sul liquido cefalo-rachidiano). La mortalità a un anno supera il 90% nei soggetti colpiti, mentre nei sopravvissuti rimangono alterazioni funzionali permanenti. Circa l'80% dei casi si osserva in pazienti affetti da AIDS, seguiti dai pazienti con tumori ematologici (13%) e quindi da pazienti sottoposti a trapianto (5%). Proprio in questi ultimi soggetti il ruolo causale delle terapie farmacologiche è particolarmente dibattuto.¹

Nel mese di luglio 2011 si è svolto a Londra il *Transatlantic Workshop EMA-FDA: drug-related progressive multifocal leukoencephalopathy* nel quale è stato delineato lo stato dell'arte sul ruolo delle terapie farmacologiche nello sviluppo della leucoencefalopatia multifocale progressiva,² compreso un capitolo dedicato ai pazienti sottoposti a

trapianto d'organo trattati con immunosoppressori.³

Una revisione della letteratura disponibile, realizzata nel mese di giugno 2011, permetteva l'identificazione di 59 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva in pazienti che avevano ricevuto trapianti, di cui 24 pazienti sottoposti a trapianto di midollo e 35 sottoposti a trapianto d'organo solido (20 di rene, 8 di fegato, 4 di cuore, 2 di polmone e 1 di intestino).

Nei 24 soggetti sottoposti a trapianto di midollo l'insorgenza mediana di leucoencefalopatia multifocale progressiva si è registrata dopo 8,5 mesi (range 1-60 mesi) con un tempo mediano dalla diagnosi al decesso (avvenuto in 15 soggetti) di 2 mesi (range 1-7 mesi). La leucoencefalopatia multifocale progressiva si sviluppa sia in soggetti sottoposti a trapianto allogenico (n=13) sia autologo (n=11), e sia per terapie mieloablative (n=16) sia non mieloablative (n=4).

Dal momento che virtualmente tutti i farmaci dotati di attività immunosoppressiva possono causare una leucoencefalopatia multifocale progressiva, nei soggetti sottoposti a trapianto di midollo l'individuazione di un farmaco al quale attribuire una responsabilità causale specifica è piuttosto difficile: tutti i pazienti hanno infatti tumori ematologici (tra i più frequenti: linfoma non-Hodgkin, linfoma di Hodgkin, linfoma mantellare, leucemia mieloide sia acuta sia cronica) per i quali sono stati esposti a regimi di chemioterapia antitumorale (27 diversi farmaci individuati, tra i più frequenti: vincristina, desametasone, ciclofosfamide, citarabina, etoposide, doxorubicina). A questi trattamenti si andranno ad aggiungere i farmaci usati nei regimi di condizionamento per il trapianto (tra i più frequenti: ciclofosfamide, etoposide, carmustina e melfalan) e di mantenimento post trapianto (tra i più frequenti: ciclosporina, metotrexato, tacrolimus e rituximab).

Nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido il tempo di insorgenza dal trapianto è più lungo: si va dai

10,5 mesi nel trapianto di fegato, ai 29 del rene ai 42 del cuore. Il tempo mediano dalla diagnosi al decesso è comunque inferiore a tre mesi (27 decessi su 35 casi). Tra i farmaci più frequentemente coinvolti ci sono corticosteroidi, azatioprina, micofenolato mofetile, ciclosporina e ciclofosfamide.

La terapia nei casi descritti può essere distinta sostanzialmente in due grossi gruppi: antivirale (cidofovir e citarabina, ma anche mirtazapina, risperidone e ziprasidone, usati *off label*) e di immuno-ricostituzione. Benché non ci siano prove di un beneficio specifico per l'una o per l'altra strategia, l'immuno-ricostituzione (realizzata attraverso la sospensione del trattamento immunosoppressore o la riduzione del dosaggio o con l'uso di interleuchina-2, ma anche con metodi più innovativi che prevedono per esempio l'infusione di linfociti "costruiti" per essere selettivamente attivi contro il virus) applicata in un contesto di diagnosi precoce è da molti riconosciuta come l'approccio più desiderabile. Il problema di questa strategia è che può comportare lo sviluppo della malattia del trapianto verso l'ospite o il rigetto.

In conclusione, i clinici devono controllare attentamente l'insorgenza di eventuali sintomi neurologici nei pazienti trapiantati, in modo da identificare il più precocemente possibile l'eventuale insorgenza di una leucoencefalopatia multifocale progressiva. L'approccio terapeutico scelto può rivelarsi comunque fallimentare. Per questo è urgente lo sviluppo di terapie antivirali efficaci e di strategie di prevenzione valide.

Marco Tuccori

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Centro di farmacovigilanza
della Regione Toscana

“ La terapia può essere antivirale o di immuno-ricostituzione benché non ci siano prove di un beneficio specifico ”

Bibliografia

1. Ann Neurol 2011;70:305-22. CDI ■□□
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500-104931.pdf (ultimo accesso, 15/11/2011)
3. <http://vod.ema.europa.eu/110725/downloads/index.php?file=110725s07.mp4> (ultimo accesso 15/11/2011)



La storia delle dear doctor letter sul dronedarone

Il profilo di sicurezza del farmaco lo indica solo per casi selezionati e attentamente monitorati

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) si è occupata a più riprese del dronedarone (Multaq®) nel corso del 2011, con una *dear doctor letter* nel gennaio, un'altra nel luglio e l'ultima nel mese di ottobre.¹

A gennaio 2011 la lettera dell'EMA è uscita quasi contemporaneamente a quella dell'FDA per mettere sull'avviso i medici sul rischio di epatotossicità da dronedarone, dopo la segnalazione di alcuni casi insorti 4, 5 e 6 mesi dopo l'inizio della terapia, di cui due erano di insufficienza epatica acuta. Nella *dear doctor letter* si raccomandava di eseguire una valutazione basale degli indici di funzionalità epatica prima del trattamento e ogni mese per i primi sei mesi, al nono e al dodicesimo mese, successivamente su base periodica. Si suggeriva inoltre ai medici l'interruzione del trattamento in caso di riscontro, in due determinazioni, di valori di ALT maggiori o uguali a tre volte il limite normale e ai pazienti di consultare il medico in caso di segni o sintomi di lesione epatica come dolore addominale, anoressia, nausea, vomito, febbre, stanchezza, malessere, prurito, ittero e urine scure.

Qualche settimana dopo è uscita una nota di commento alla lettera, redatta da Maria Grazia Bongiorno, presidente dell'Associazione italiana di aritmologia e cardiostimolazione e da Antonio Raviele, past president della medesima associazione, che è stata ampiamente ripresa dalla stampa specializzata e non.² In questo commento, si dava notizia della *dear doctor letter*, anche se si sottolineava che "non è stata provata alcuna relazione certa di causa-effetto tra somministrazione del farmaco e sviluppo di epatotossicità". Al riguardo va ricordato che è di solito impossibile che questo accada nelle segnalazioni di reazione avversa. Nemmeno con la talidomide e la focomelia è stato possibile dimostrare questa relazione quando sono comparse le prime segnalazioni.

Gli estensori della nota temevano però che la *dear doctor letter* potesse "creare

sconcerto e perplessità nella classe medica e tra i pazienti e portare emotivamente e ingiustificatamente a sottoutilizzare un prodotto potenzialmente utile... occorre assicurare gli operatori sanitari e i pazienti sul rischio contenuto che tale evento (l'epatotossicità, ndr) si sviluppi". Per dimostrare che il rischio è "contenuto" citavano i trial registri, in cui su 7.200 pazienti seguiti per un tempo medio di 12 mesi l'aumento di tre volte delle ALT si è verificato nel 2,5% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 2% dei pazienti trattati con placebo (differenza questa non statisticamente significativa). Sulla base di questi dati gli estensori della nota ritenevano "ingiustificato un allarmismo eccessivo" e consideravano "corretto mettere in guardia gli operatori sanitari e i pazienti dal pericolo di 'abbandono' o scarso impiego di un farmaco quale il dronedarone che, in virtù di un favorevole rapporto rischio beneficio, è stato indicato come farmaco di prima scelta in tutte le più recenti linee guida delle società scientifiche sul trattamento della fibrillazione atriale (JACC, EHI, GIC)".

Come già detto, dopo la *dear doctor letter* di gennaio sono uscite sul dronedarone altre due *dear doctor letter* nel luglio e nell'ottobre 2011. Quella del luglio 2011 dà notizia "che lo studio PALLAS, volto alla valutazione di pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale permanente è stato precocemente interrotto a causa di un eccesso di eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, ictus e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari) nei pazienti trattati con dronedarone".

La *dear doctor letter* dell'ottobre 2011 è più articolata. L'indicazione di Multaq® (dronedarone) non è quella di farmaco di prima scelta, bensì "dato il suo profilo di sicurezza Multaq® deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento". Anche per quanto riguarda il monitoraggio la lettera è più generale: "I pazienti che assumono Multaq® devono essere attentamente monitorati durante il trattamento mediante una periodica valutazione della funzionalità cardiaca, epatica e polmonare".

La giustificazione per mantenere in commercio il dronedarone, pur in presenza di questi dati di sicurezza, è così spiegata: "il CHMP (il Comitato per la valutazione dei medicinali per uso umano) ha ritenuto che i benefici del trattamento continuino a superare i rischi in una ristretta popolazione di pazienti sotto stretto monitoraggio". Segue una serie di avvertenze per il monitoraggio cardiovascolare (elettrocardiogramma ogni 6 mesi e sospensione del dronedarone se si ripresentasse la fibrillazione atriale, monitoraggio della terapia anticoagulante, valutazione attenta per escludere segni di insufficienza cardiaca), epatico (vedi sopra), renale (creatininemia prima dell'inizio della terapia e dopo 7 mesi dall'inizio), polmonare (attenzione ai segni di tossicità polmonare ed esecuzione di esami in caso di sospetto).

La nota di Bongiorno e Raviele appare quindi inattuale. Nel prescrivere dronedarone i medici devono pertanto attenersi alle note informative AIFA-EMA e segnalare le eventuali reazioni avverse rilevate. La segnalazione spontanea serve soprattutto per dare informazioni sui farmaci che vengono recentemente messi sul mercato, come è il caso del dronedarone. Non è infrequente che reazioni avverse da farmaci non rilevate durante gli studi clinici randomizzati vengano poi identificate, con il contributo dei medici che le hanno segnalate, durante la fase postmarketing (basti pensare all'osteonecrosi da bifosfonati o agli effetti cardiovascolari da rosigitazione). Per esempio nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono già presenti 52 segnalazioni di reazioni avverse da dronedarone, di cui due mortali, 10 gravi, 39 non gravi e 1 non definita. Tra le reazioni epatiche vi è un decesso per insufficienza epatica e ittero e tre reazioni gravi per transaminasi aumentate, epatite e necrosi epatica.

Mauro Venegoni

Centro di farmacovigilanza della Regione Lombardia

Bibliografia

1. www.agenziafarmaco.it
2. GIAC 2011;14(1):63-4 CDI NS



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.

Statine e sindrome lupus-simile

Sono stati resi noti i risultati provenienti da uno studio caso/non caso¹ condotto sulle segnalazioni contenute nel database dell'Organizzazione mondiale della sanità in cui è emerso un aumento del rischio di sindrome lupus-simile, rispetto ad altre reazioni avverse, in seguito all'utilizzo di statine. Nello studio sono stati identificati 3.362 *report* di sindrome lupus-simile (casi), analizzati rispetto a 27.092 *report* di altre reazioni (non casi). Le statine sono state più spesso riportate come farmaco sospetto nei casi (3,2%) rispetto ai non casi (1,5%). Nei 144 casi (4,3%) in cui sono state riportate le statine 106 volte sono state segnalate come sospette e 38 come concomitanti; quelle maggiormente coinvolte erano la simvastatina e la lovastatina. Anche in seguito all'analisi multivariata il rischio di insorgenza di sindrome lupus-simile associato a statine risultava aumentato di due volte rispetto ad altre reazioni avverse (ROR: 2,01, limiti di confidenza al 95% da 1,61 a 2,51).

Il meccanismo attraverso il quale le statine possono portare alla comparsa di una sindrome lupus-simile non è stato ancora ben definito, ma si è ipotizzato che l'attività antinfiammatoria e immunomodulatoria attribuita a questa classe di farmaci possa favorire l'insorgenza di patologie autoimmuni. La sindrome lupus-simile è nota per simvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina e non descritta per atorvastatina e rosuvastatina.

I dati riportati non sono sufficienti a stabilire l'incidenza di tale sindrome. Pertanto sono necessari ulteriori studi accompagnati da un attento monitoraggio, da parte dei medici e dei pazienti.

1. *Semin Arthritis Rheum* 2011;DOI:10.1016/J.semiarthrit.2011.06.002. CDI □□□

Oseltamivir e pancreatite

L'Uppsala Monitoring Centre (UMC) ha reso noto un segnale sulla possibile associazione tra oseltamivir e pancreatite. L'ipotesi si basa su 12 *report* provenienti da Canada, Germania e Stati Uniti. Il tempo di insorgenza della pancreatite era compreso in un intervallo di tempo di 2-11 giorni; in 3 casi è stato segnalato un *dechallenge* positivo e in uno di questi la reazione è ricomparsa alla seconda somministrazione. Tutti i pazienti, tranne uno, assumevano altri farmaci, per molti dei quali è nota una possibile associazione con la pancreatite. In alcuni casi sono state riportate condizioni concomitanti che possono essere associate a una maggior predisposizione alla pancreatite. Infine, un altro fattore di confondimento potrebbe essere la stessa influenza per la quale viene somministrato l'oseltamivir, è stato infatti pubblicato un caso di pancreatite in corso di influenza H1N1.¹

Un *case report* pubblicato sul *British Medical Journal* nel 2010² riporta la comparsa di pancreatite acuta subito dopo terapia con oseltamivir in una donna di 65 anni senza altri fattori predisponenti o concomitanti che potessero provocare pancreatite.

Al momento non è possibile ipotizzare il meccanismo alla base di questa sospetta associazione e nella scheda tecnica di oseltamivir non è riportata nessuna alterazione a carico del pancreas. Certo è noto come la pancreatite possa essere provocata da numerose condizioni per cui, in generale, è difficile stabilire un nesso causale sicuramente collegato all'assunzione di un farmaco; infatti, solo per alcuni farmaci la pancreatite è un effetto dimostrato.

1. *Israel Med Ass J* 2010;12:640-1. CDI NS

2. *Brit Med J Case Reports* 2010;DOI:10.1136/bcr.11.2009.2439



Rubrica Fitovigilanza

a cura di Anita Conforti¹, Alfredo Vannacci²
¹Centro FV Veneto, ²Centro FV Toscana

Anticoagulanti orali e integratori vegetali

Le interazioni tra farmaci e fitoterapici possono essere un rischio per la salute dei pazienti in terapia anticoagulante orale, in termini sia di emorragie sia di complicanze tromboemboliche. Diverse indagini hanno dimostrato un tasso relativamente alto di utilizzo di prodotti a base di erbe, dal 17% al 27%, nei pazienti trattati con anticoagulanti orali,¹ e in letteratura sono documentati numerosi eventi avversi, anche se principalmente per mezzo di *case report* o di *case series*, nei quali spesso i meccanismi farmacologici dell'interazione non sono approfonditi o non vanno molto al di là di speculazioni teoriche.

Se da un lato i principi dell'interazione sono ben studiati in lavori sperimentali *in vitro* e *in vivo*, i tentativi di condurre studi formali sulle interazioni tra anticoagulanti ed erbe nell'uomo sono stati spesso negativi, suggerendo che un ruolo importante possa essere giocato dai numerosi possibili fattori specifici del paziente. Una recente valutazione del database delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai prodotti di origine naturale dell'Istituto superiore di sanità² ha per-

messo di identificare anche in Italia numerose segnalazioni di interazioni tra anticoagulanti orali e prodotti a base di piante officinali. Sono stati in particolare identificati nel database 12 casi, dei quali 7 erano casi di riduzione dell'efficacia degli anticoagulanti e 5 erano casi di aumento di efficacia, tra cui un evento di ospedalizzazione per sanguinamento dopo applicazione topica di una crema a base di arnica. In questo caso una donna di 77 anni in trattamento con warfarin ha avuto un aumento dell'INR fino a 10 alcune settimane dopo l'applicazione della crema. È noto che l'arnica montana contiene cumarine, che possono interferire con gli anticoagulanti orali, ma non era finora stata descritta l'interazione con il prodotto topico: si ipotizza un assorbimento sistemico dei principi attivi, con un'interazione di tipo farmacodinamico.

Molte delle altre interazioni segnalate coinvolgono erbe ampiamente utilizzate e considerate generalmente sicure come tè verde, aloe, ginseng, mirtillo nero e boswellia. Alcune delle segnalazioni confermano quanto già pubblicato in letteratura (ri-

Farmaci biologici e rischio di cancro

Una revisione sistematica con metanalisi¹ non conferma l'ipotesi che l'uso degli inibitori del TNF si associ a un aumentato rischio di tumore in genere, sembra però che ci sia una relazione tra terapia con questi farmaci e tumori cutanei. Oggetto della ricerca sono stati gli studi pubblicati in letteratura e gli abstract di importanti congressi centrati sull'uso dei biologici nei soggetti con artrite reumatoide. Sono stati identificati 2.039 articoli e 1.979 abstract. Alla fine sono rimasti per la valutazione 21 articoli e 8 abstract.

Il rischio di tumore di qualunque tipo che emergeva da 7 studi era 0,95 (limiti di confidenza al 95% da 0,85 a 1,05). Secondo 2 studi non c'erano prove che una esposizione prolungata agli inibitori del TNF aumentasse il rischio di malignità.

I risultati di 4 studi sottolineavano un rischio aumentato di tumori cutanei non melanoma (1,45, limiti di confidenza al 95% da 1,15 a 1,76). Infine i dati di due studi indicavano un aumento di rischio anche per il melanoma, anche se statisticamente non significativo (1,79, limiti di confidenza al 95% da 0,92 a 2,67).

L'uso sempre più ampio dei farmaci biologici deve indurre alla prudenza (vedi anche *Focus* n. 65, luglio 2011, *Farmaci biologici e loro sicurezza*). I dati sull'eventuale aumento del rischio di tumori legati agli inibitori del TNF sembrano tranquillizzanti, tranne per le forme cutanee, e richiedono comunque attenzione.

1. *Ann Rheum Dis* 2011;DOI:10.1136/ard.2010.149419. **CDI** ■■■□



Gli insegnamenti del vecchio dietilstilbestrolo

Le conseguenze dell'uso del dietilstilbestrolo, somministrato fino al 1971 a milioni di donne, si vedono fino a oggi. Uno studio statunitense¹ ha raccolto a distanza di tanti anni i dati cumulativi di tre studi iniziati appunto negli anni settanta e continuati con il follow up delle donne le cui madri erano state trattate durante la gravidanza con il dietilstilbestrolo (4.653 con madri trattate rispetto a 1.927 controlli).

I rischi cumulativi vanno tutti nella stessa direzione: rischio di infertilità 33,3% per le trattate rispetto a 15,5% nei controlli (hazard ratio 2,37), di aborto spontaneo 50,3% rispetto a 38,6% (hazard

ratio 1,64), di parto pretermine 53,3% rispetto a 17,8% (hazard ratio 4,68), di perdita fetale nel secondo trimestre di gravidanza 16,4% rispetto a 1,7% (hazard ratio 3,77), di gravidanza ectopica 14,6% rispetto a 2,9% (hazard ratio 3,72), di preeclampsia 26,4% rispetto a 13,7% (hazard ratio 1,42), di natimortalità 8,9% rispetto a 2,6% (hazard ratio 2,45), di menopausa precoce 5,1% rispetto a 1,7% (hazard ratio 2,35), di neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 2 o maggiore 6,9% rispetto a 3,4% (hazard ratio 2,28) e di cancro della mammella dopo i 40 anni 3,9% rispetto a 2,2% (hazard ratio 1,82).

Le conseguenze a distanza di tempo dell'uso di alcuni farmaci devono far riflettere e rendere sempre più efficienti i meccanismi di controllo sulla sicurezza prima dell'immissione in commercio di una nuova molecola.

1. *N Engl J Med* 2011;365:1304-14. **CDI** □□□



Quelle macchie sulla lingua

Il *New England Journal of Medicine* richiama l'attenzione sull'iperpigmentazione cutanea seguente all'uso di chemioterapici, riportando un caso nella sezione *Images in Clinical Medicine*.¹ Si tratta di una donna di 42 anni sottoposta a lumpectomia mammaria e biopsia del linfonodo sentinella per un carcinoma della mammella, trattata con chemioterapia adiuvante (doxorubicina, ciclofosfamide e paclitaxel). Dopo il secondo ciclo di doxorubicina e ciclofosfamide sono comparse delle macchie iperpigmentate solo sulla lingua della paziente. L'iperpigmentazione cutanea è in realtà un noto effetto avverso di varie chemioterapie, compresa l'associazione doxorubicina più ciclofosfamide. Non è invece noto il meccanismo che porta alla comparsa di tali iperpigmentazioni, che possono colpire la cute, le membrane mucose, le unghie o i peli. Nel caso specifico le macchie hanno cominciato a sbiadire al completamento della terapia e sono scomparse quasi completamente entro tre mesi, a conferma che le iperpigmentazioni non devono essere un motivo per ridurre o interrompere la chemioterapia.

1. *N Engl J Med* 2011;365:e20. **CDI** NS

duzione dell'INR con ginseng e aumento con arnica),³ mentre altre sono in contrasto (riduzione dell'INR con aloe, papaia e mirtillo, piante che erano state in passato associate soltanto a un incremento dell'INR).^{4,5} Una diminuzione dell'effetto anticoagulante è stata osservata anche durante la co-assunzione di warfarin e tè verde, presumibilmente a causa dei contenuti in vitamina K (abbondante soprattutto negli estratti concentrati) che potrebbe direttamente antagonizzare l'effetto degli anticoagulanti. Inoltre sono stati per la prima volta segnalati due casi di aumento dell'INR con prodotti a base di boswellia, un fitoterapico finora considerato sicuro in termini di interazioni con anticoagulanti.

Questa indagine sottolinea ancora una volta che le interazioni farmacologiche tra integratori e anticoagulanti orali possono essere un rischio per la salute, tanto che i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali dovrebbero essere esplicitamente scoraggiati dall'assumere fitoterapici o integratori vegetali. La segnalazione dei casi di interazione, sia nella letteratura scien-

tifica sia negli opportuni registri di farmacovigilanza e fitovigilanza, deve essere considerata una componente essenziale per accrescere la nostra conoscenza sulla sicurezza dei prodotti di origine naturale. E' proprio attraverso la segnalazione proattiva delle interazioni osservate che gli operatori sanitari possono svolgere un ruolo importante nel migliorare e rafforzare la conoscenza scientifica su queste importanti interazioni.

Eugenia Gallo, Alfredo Vannacci

Unità di Farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e fitovigilanza,
Università degli Studi di Firenze
Centro di farmacovigilanza della Regione Toscana

Bibliografia

1. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:72-7. **CDI** NS
2. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:612150. **CDI** NS
3. *Cardiology* 2003;99:111. **CDI** NS
4. *AANA J* 2000;68:217-20. **CDI** NS
5. H Thomson, *PDR for Herbal Medicines*, Thomson Reuters, 2007.



In corso la revisione dell'EMA sull'orlistat

Che cosa succede?

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione dei medicinali antiobesità contenenti orlistat per determinare se casi molto rari di danno epatico abbiano un impatto sul loro profilo beneficio-rischio e sulle condizioni di utilizzo.

La revisione include sia il medicinale a base di orlistat (120 mg) autorizzato con procedura centralizzata da vendersi dietro prescrizione medica sia il medicinale da banco a base di orlistat (60 mg) pure autorizzato con procedura centralizzata, nonché un certo numero di medicinali contenenti orlistat che sono autorizzati o sono in procinto di esserlo a livello nazionale.

Qual è il problema?

Il rischio di reazioni epatiche con orlistat è ben noto ed era stato tenuto sotto stretta sorveglianza da parte del Comitato per la valutazione dei medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) fin dalla prima autorizzazione alla sua immissione in commercio. Anche *Focus* ne ha parlato nel numero di dicembre 2009.

Secondo i dati dell'EMA, la più recente analisi inerente tutti i casi di eventi epatici riportati con orlistat 120 mg tra l'8 agosto 2009 e il 31 gennaio 2011 ha identificato un totale di 21 casi sospetti di cui 4 di tossicità epatica grave (un caso fatale di insufficienza epatica, un caso di insufficienza epatica che ha portato a trapianto di fegato, un caso di esacerbazione dell'epatite e un caso di epatite). Complessivamente, tra il 1997 e gennaio 2011 si sono verificati 21 casi di sospetta tossicità epatica grave per i quali un nesso di causalità con orlistat non può essere escluso, sebbene questi casi non forniscano forti prove sull'associazione con orlistat e in molti dei casi siano presenti cause alternative di danno epatico. Inoltre, il numero di casi deve essere considerato nel contesto di un'esposizione cumulativa a questi farmaci in 38 milioni di pazienti.

Conclusioni

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA sta ora rivedendo tutti i dati rilevanti sul rischio di epato-tossicità di medicinali contenenti orlistat ed emetterà un parere sulla possi-

bilità di revocare, sospendere o modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio di tale farmaco.

Comunicato stampa EMA, 22 settembre 2011 (www.ema.europa.eu)



Le informazioni dell'AIFA su domperidone e cuore

Che cosa succede?

Una Nota informativa importante dell'AIFA sottolinea la possibile associazione tra domperidone e rischio cardiaco.

Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc e di aritmie ventricolari è monitorato, a livello sia nazionale sia europeo, da diversi anni e sono noti e inclusi nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei farmaci contenenti domperidone. Anche su *Focus* si è trattato più volte di questo rischio (maggio, agosto e novembre 2007).

Qual è il problema?

Nel 2010 sono stati pubblicati in letteratura scientifica due nuovi studi epidemiologici relativi al rischio di aritmia ventricolare o di morte cardiaca improvvisa e una possibile associazione di tali eventi con domperidone.^{1,2} Le prove disponibili al momento suggeriscono che, in particolare a elevati dosaggi (>30 mg/giorno) o in pazienti di età superiore ai 60 anni, questo farmaco potrebbe essere associato a un aumento del rischio di aritmie ventricolari gravi o di morte cardiaca improvvisa.

Conclusioni

Gli operatori sanitari devono essere consapevoli di questi rischi e devono avere particolare cautela nel trattamento di pazienti che abbiano un rallentamento della conduzione cardiaca (e in particolare un allungamento dell'intervallo QTc), di pazienti con alterazioni significative degli elettroliti o che abbiano malattie cardiache pregresse, come l'insufficienza cardiaca congestizia.

Nota informativa importante AIFA, 14 novembre 2011(www.agenziafarmaco.it)

1. Drug Saf 2010;33:1003-14. **CDI NS**

2. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:881-8.

CDI NS



AIFA e vaccino MPRV

Che cosa succede?

Il working group pediatrico dell'AIFA ha pubblicato le raccomandazioni sull'utilizzo del vaccino anti morbillo-parotite-rosolia-varicella visto che è stato ormai documentato un aumentato rischio di comparsa di convulsioni febbrili dopo somministrazione della prima dose di vaccino tetravalente (MPRV) rispetto alla somministrazione separata di vaccini MPR e vaccino antivaricella (vedi anche *Focus*, marzo 2011).

Qual è il problema

E' stato stimato che nei bambini tra i 12 e i 23 mesi di età vaccinati con MPRV si abbiano da 7 a 9 casi di convulsioni febbrili ogni 10.000 somministrazioni, a fronte di 3-4 casi nei bambini vaccinati con il trivalente e a parte l'antivaricella. E' atteso un caso in più di convulsione febbrile ogni 2.300-2.600 bambini vaccinati dopo vaccinazione con MPRV rispetto alla somministrazione separata di MPR e V. I dati della Rete nazionale di farmacovigilanza sono in linea con quelli internazionali e i risultati delle analisi condotte sul database nazionale mostrano un rischio di oltre due volte di convulsioni febbrili dopo somministrazione di MPRV rispetto alla vaccinazione con vaccini separati e riguardano soprattutto i bambini più piccoli e i primi 5-12 giorni dopo la somministrazione del vaccino tetravalente.

Conclusioni

Il working group dell'AIFA consiglia di non usare il vaccino tetravalente come prima dose per l'immunizzazione contro morbillo, parotite e rosolia; di effettuare la prima vaccinazione somministrando separatamente i vaccini MPR e varicella e di attenersi alle modalità d'uso riportate nel Riassunto di caratteristiche del prodotto. Il working group ricorda infine che il vaccino MPRV può essere utilizzato per la seconda dose. Su questa problematica c'è tuttora molta discussione e alcune società scientifiche (SItI, SIP e FIMP) pongono alcune osservazioni sulle raccomandazioni AIFA (http://www.iniziativesanitarie.com/index.php?option=com_content&view=article&catid=35:comunicati-fimp&id=885:caso-mprv)

Raccomandazioni del working group pediatrico dell'AIFA, novembre 2011 (www.agenziafarmaco.it)



La piccola Angelica ha una cistite emorragica

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

Angelica ha 9 anni e da 5 giorni è in trattamento con salbutamolo (6 mg/die) e beclometasone (0,8 mg/die) per un attacco acuto di asma e tosse. Durante l'ultimo giorno di terapia la mamma si accorge che la piccola ha le urine colorate di rosso, spaventata e memore di un episodio simile accaduto qualche anno prima, porta la piccola al Pronto soccorso. Si tratta in effetti di una cistite emorragica, che si risolve senza strascichi dopo due giorni dalla sospensione dei farmaci e la concomitante somministrazione di 2 g di fosfomicina per 6 giorni.

Nel 2005 Angelica, in seguito a una bronchite asmaticiforme, era stata trattata per 8 giorni con salbutamolo (6 mg/die) e anche in quel caso ci fu l'insorgenza di una cistite emorragica, simile a quella sopra descritta. In seguito a questo episodio la bambina era stata portata in Pronto soccorso dove le condizioni generali erano descritte come buone, con elettrocardiogramma, ecografia dell'addome ed esami di laboratorio nella norma. In quell'occasione presentava minzione con macroematuria e all'esame delle urine si rivelava la presenza di numerose emazie ben conservate, batteri e leucociti compatibili con un quadro clinico di cistite emorragica. La paziente in quell'occasione era stata ospedalizzata per 3 giorni e trattata con cefixima 140 mg/die. Durante la degenza non si erano più verificati episodi di macroematuria e si era assistito a un miglioramento delle condizioni della piccola già in seconda giornata.

Come spiegare l'evento

La somministrazione per via inalatoria di corticosteroidi e beta2 agonisti è largamente utilizzata nella pratica clinica per il trattamento dell'asma di tipo acuto.

Nel caso di Angelica il *dechallenge* e il *rechallenge* positivi, l'intervallo temporale plausibile tra le date di somministrazione dei farmaci e la comparsa dei sintomi depongono in favore dell'ipotesi di reazione avversa da farmaco.

Alla luce di queste informazioni e considerando che la letteratura internazionale riporta solamente un caso di cistite emorragica da salbutamolo e salmeterolo,¹ ci è sembrato interessante studiare il possibile meccanismo farmacologico alla base di tale evento.

Il salbutamolo, come altri beta2 agonisti, è in grado di attivare il sistema fibrinolitico, modificando lo stato emostatico del paziente, determinando così emorragie. E' anche noto che il salmeterolo, che è una modificazione molecolare del salbutamolo, è in grado di potenziare il sistema fibrinolitico andando ad aumentare i livelli dell'urochinasi e dell'attivatore tissutale del plasminogeno.² Inoltre, è stato dimostrato che le catecolamine, attraverso i recettori beta2 sono in grado di inibire l'espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno I (PAII) in adipociti umani.³ La stimolazione dei recettori beta2 provoca anche l'attivazione della NO sintetasi a livello piastrinico,⁴ determinando quindi un aumento dell'NO, che porta a inibizione dell'adesione e aggregazione piastrinica.⁵

Relativamente all'infezione del tratto urinario, la somministrazione di salbutamolo può aver giocato un ruolo importante in quanto diversi studi hanno dimostrato che la stimolazione dei recettori beta2 espressi su cellule helper CD4+ porta a un effetto immunosoppressivo mediato dall'inibizione dell'attività della calcineurina via PKA.⁶ L'attivazione dei recettori beta2 è implicata inoltre nell'inibizione della differenziazione delle cellule *naïve* CD4+ T in cellule Th1.⁷

La sensibilità specifica del tratto urinario verso il salbutamolo può essere riconducibile al fatto che il 24-46% della sua forma R-enantiomera viene escreta immodificata nelle urine. E' quindi plausibile ipotizzare che il salbutamolo giungendo ancora attivo a livello delle urine possa aver in-

nescato la catena di effetti molecolari sopradescritti, che giustificano l'insorgenza di una cistite emorragica. Un effetto favorente può essere stato determinato dall'aumentata distensibilità vescicale e ridotto svuotamento che potrebbero essere stati innescati dal salbutamolo via recettori beta. E' stato infatti segnalato un caso di difficoltà allo svuotamento vescicale in una bambina trattata con salbutamolo e ipratropio bromuro per asma.⁸

Anche il beclometasone potrebbe aver avuto un ruolo nell'insorgenza della cistite emorragica nonostante la piccola paziente lo abbia assunto solo durante l'insorgenza del secondo evento avverso. Molti studi hanno infatti dimostrato che basse dosi di glucocorticoidi sono in grado di inibire l'aggregazione piastrinica, sia *in vivo* sia *in vitro*, riducendo i livelli del PAII.^{3,9} L'uso di steroidi per via inalatoria potrebbe anche aver inciso nell'insorgenza dell'infezione urinaria, essendo nota la loro azione immunosoppressiva.⁹ Alla luce di quanto descritto è opportuno che i medici prescrittori siano consapevoli della possibile insorgenza di reazioni avverse di tipo emorragico e infettivo in seguito alla somministrazione per via inalatoria di corticosteroidi e agonisti beta2 adrenergici.

Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹, Antonella Piazza², Stefania Antoniazzi¹, Valentina Perrone¹ ed Emilio Clementi¹

¹UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

²Pediatra di famiglia, ASL Monza e Brianza

Bibliografia

1. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:1203-4. CDI NS
2. Critical Care Med 2007;35:57-63. CDI NS
3. Horm Metab Res 2000;32:509-14. CDI NS
4. Lancet 1987;2:1057-8. CDI NS
5. J Steroid Biochem Molecul Biol 2009;116:127-33. CDI NS
6. Brain, Behavior, and Immunity 2011;25:59-63. CDI □□□
7. CJ Clin Invest 1997;100:1513-9. CDI NS
8. Ned Tijdschr Geneesk 2007;151:2726-8.
9. Biochemistry 1994;33:752-6. CDI NS



>> segue da pagina 1

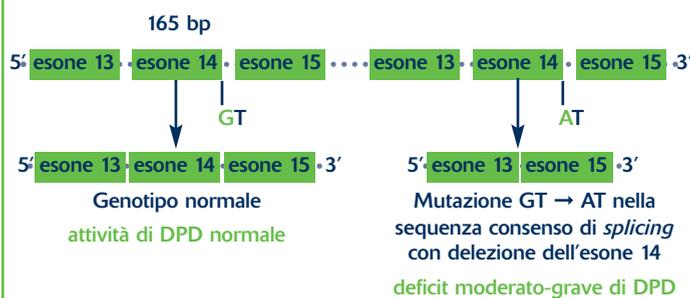
volta letale (0,5% dei casi). All'interno dell'organismo circa l'80% del 5-fluorouracile viene inattivato a 5-fluoro-diidrorouracile (5-FDHU) a opera della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), principale enzima del metabolismo delle fluoropirimidine. Una carenza nell'attività enzimatica della DPD indotta dalla presenza di polimorfismi nella regione codificante del gene può risultare nello sviluppo di gravi tossicità di grado 3-4 in seguito al trattamento con dosi standard del farmaco, come nausea e vomito, diarrea, stomatiti, leucopenia, neutropenia, neutropenia febbrile, piastrinopenia, anemia e sindrome mano-piede in circa il 30% dei pazienti.

Il gene della DPD è composto da 23 esoni e in letteratura sono riportati più di 30 polimorfismi tra esonici e intronici della DPD. La mutazione maggiormente caratterizzata è l'IVS14+1G>A che vede la sostituzione della prima base, una guanina (G), alla fine dell'esone 14, con una adenina (A) (Fig. 2). La mutazione non permette il riconoscimento del sito di *splicing* nella sequenza GT all'estremità 5' dell'introne 14, causando la delezione dell'intero esone che precede la mutazione, con conseguente perdita di 165 bp, ge-

nerando una proteina incompleta ad attività enzimatica assente. Per questo motivo i pazienti portatori della mutazione in eterozigosi IVS14+1GA necessitano di una riduzione del trattamento di almeno il 50% e i portatori del genotipo omozigote mutato IVS14+AA non devono essere trattati con fluoropirimidine perché tutti i soggetti portatori della mutazione in omozigosi andrebbero incontro a morte a causa di tossicità gastrointestinali ed ematologiche di massimo grado.

Oltre alla variante IVS14+1G>A sono state descritte in letteratura altre mutazioni del gene DPD, sebbene non tutte associate a un deficit enzimatico; pertanto la presenza di diversi polimorfismi nel gene che codifica per la DPD potrebbe spiegare la diversa suscettibilità nei pazienti oncologici allo sviluppo di tossicità dopo trattamento con fluoropirimidine. I dati della letteratura scientifica suggeriscono che la genotipizzazione possa essere un metodo più affidabile, rispetto all'analisi farmacocinetica e alla valutazione dell'attività enzimatica nei tessuti periferici, per identificare i pazienti oncologici a rischio di sviluppare gravi reazioni avverse. L'applicazione di un test di genotipizzazione della DPD nei pazienti ha indicazione primaria per l'esclusione dei soggetti portatori della mutazione IVS14+1G>A e viene regolarmente eseguito presso la nostra struttura mediante sequenziamento diretto del gene con risultato disponibile per il clinico oncologo entro 24 ore dalla consegna del campione. L'identificazione dell'importanza degli altri polimorfismi nella correlazione con lo sviluppo della tossicità necessita invece ulteriori studi.

Figura 2. Mutazione nel sito di *splicing* dell'esone 14 del gene DPD



Bibliografia

- J Clin Oncol 2010;28:2556-64. **CDI** ■■■
 J Intern Med Res 2010;38:1313-23. **CDI** □□□
 EPMA J 2010;1:495-502. **CDI** NS
 Clin Cancer Res 2003;9:4363-7. **CDI** NS
 Pharmacogenetics 2002;12:555-8. **CDI** NS

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 XVII - n. 67, novembre 2011
 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. Magro⁴

A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni², U. Moretti⁴, AL. Rivolta², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto², L. Sportiello¹, M. Tuccori³, A. Vannacci³
¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Toscana, ⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica
 C. Barbui², S. Belli², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴, M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari²
¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti

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) e D. Costantini (Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona)

Grafica: Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, 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@sfm.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.