

# FOCUS

## *farmacovigilanza*



► MARZO - APRILE 2015 ◀

### **Fitoterapia, la scienza in... campo**

**Fabio Firenzuoli**

*Centro di riferimento per la Fitoterapia, Regione Toscana  
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*

**L'**argomento "erbe" suscita spesso istintivamente, nel farmacologo come nel clinico, un immediato sentimento di irrigidimento, perplessità, circospezione, diffidenza o totale contrarietà non tanto per partito preso quanto per la reale presenza di numerosi fattori destabilizzanti quali anzitutto la contemporanea presenza di numerose sostanze, attive o non attive, all'interno della medesima specie botanica. E poi ancora l'ampia variabilità delle stesse durante il ciclo biologico della pianta, ma anche la disponibilità di specie botaniche simili che contengono sostanze molto diverse tra loro, la apparente poca chiarezza normativa che separi le piante potenzialmente utili da quelle inutili o dannose, la disponibilità sul mercato di prodotti erboristici utilizzati invece come medicinali, i possibili contaminanti ambientali, le insidie delle interazioni farmacologiche, per non parlare della tossicità intrinseca di sostanze ben note, una per tutte l'efedrina.

Tutto questo rischia di impedire una disamina razionale di questo mondo, vissuto come "altro", come diverso, talvolta anche come alternativo alla medicina stessa, rischiando di condizionare il clinico, e lo stesso farmacologo, che si trovasse per esempio ad analizzare una sospetta reazione avversa da prodotto "naturale".

#### **Occorre fare chiarezza**

Quindi prima di tutto occorre fare chiarezza. C'è la possibilità di usare singole sostanze di origine naturale, registrate come farmaci, dotate cioè di regolare autorizzazione all'immissione in commercio, ma c'è anche la possibilità di utilizzare come medicinali estratti di piante, che invece contengono più sostanze attive, presenti ugualmente all'inter-

no di specialità medicinali registrate. Anche in questi casi abbiamo la disponibilità di schede tecniche e delle relative autorizzazioni da parte delle Autorità sanitarie nazionali. Si parla in questo caso di fitoterapici controllati, sottoposti ai controlli preventivi e che, come tutti i farmaci, hanno già subito un'analisi del rapporto rischio beneficio. Alcune di queste specialità medicinali sono prescrivibili con obbligo di ricetta medica, altre invece senza come farmaci da banco. C'è infine la possibilità sempre prevista dalle normative, di utilizzare estratti di piante in forma di preparati galenici, per i quali il farmacista deve garantire sicurezza e qualità delle materie prime utilizzate, secondo le specifiche previste dalle Farmacopee di riferimento.

Tutto questo per dire che un settore del mondo delle erbe apparentemente non controllato né controllabile è in realtà controllato e controllabile. La gestione corretta e appropriata di questi prodotti nel paziente è possibile ovviamente in relazione alla disponibilità di studi clinici, revisioni della letteratura e in buona sostanza di prove di efficacia, ivi compresa la disponibilità di dati relativi a rischi, tossicità, interazioni farmacologiche o reazioni allergiche. Quanto alla garanzia di sufficienti e adeguate prove di efficacia, queste possono in realtà essere l'elemento debole della catena quando il medico ricorre all'uso di preparazioni galeniche, quindi non registrate come specialità, per le quali è il medico stesso che deve assumersi la responsabilità.

#### **Il passaggio verso "l'altro mondo"**

E' questo il punto di passaggio verso "l'altro mondo" dei prodotti vegetali. Quello cioè dei prodotti non medicinali, dei prodotti a base di erbe che invece appartengono al mondo degli integratori e dei prodotti erboristici in senso lato, che la normativa vorrebbe previsti "solo" per integrare un'alimentazione carente in alcuni elementi macro o micronutrienti, oppure per sostenere fisiologicamente una o più funzioni del nostro organismo, senza quindi una valenza terapeutica. Proprio questa è la finestra che apre al mondo ampio, numeroso e per certi versi caotico, dei prodotti a base di erbe che non dovrebbero essere utilizzati a scopo medicinale, ma che comunque contengono sostanze attive e che possono avere anche alcune interessanti proprietà dietetiche, nutrizionali, farmacologiche, ma anche tossicologiche. Circa 40.000 sono gli integratori a base di erbe disponibili sul libero mercato del nostro paese.

La considerazione ulteriore, obbligatoria a questo punto, è che l'utilizzatore finale in questa ampia disponibilità di libero mercato di prodotti naturali senza il timbro di "farmaco" legge di fatto una sorta di autorizzazione verso un'automedicazione che può esporre invece a rischi spesso sottovalutati. Perché nella maggior parte dei casi l'automedicazione con prodotti naturali è attuata in realtà con prodotti

### Sommario

- 3 **Farmaci oncologici: la difficile analisi delle segnalazioni**
- 6 **Attenzione agli effetti sulla salute del tè verde**
- 7 **Un'epatite acuta da antibiotico**
- 8 **Le ultime notizie dalla letteratura scientifica**



non medicinali, non destinati cioè alla vera automedicazione, e quindi non controllati per questo scopo, se non addirittura con prodotti di elaborazione domestica, preparati dopo una raccolta spontanea di erbe, con tutti i rischi annessi e connessi, che vanno dalla raccolta di erbe tossiche scambiate per erbe salutari alla raccolta invece di erbe salutari raccolte tuttavia in luoghi insalubri come i bordi delle strade. O infine l'automedicazione con prodotti naturali in aggiunta a una terapia farmacologica già in atto, misconoscendo il potenziale rischio di interazioni farmacologiche pericolose, anche fatali.

Volendo essere ottimisti, supponendo per esempio che il nostro paziente assuma un prodotto naturale qualitativamente controllato dal punto di vista della qualità e della sicurezza, non possiamo trascurare il fatto che talvolta le erbe vengono utilizzate non tanto sulla base di prove di efficacia scientificamente acquisite, bensì solo sulla base di un uso tradizionale. Quindi non provato, non documentato con trial clinici, semmai solo ipotizzabile in relazione a qualche studio farmacologico oppure epidemiologico. E la tradizione, da una parte, come lo studio del meccanismo d'azione dall'altra sono solo due dei tanti possibili tasselli utili a definire il nostro puzzle, nessuno dei quali tuttavia sufficiente a garantire efficacia e sicurezza d'uso. Quindi hanno ragione il clinico o il farmacologo a essere titubanti, incerti e sospettosi quando si parla di "erbe"? Sì, certo, come deve esserlo però qualunque ricercatore verso qualunque dato emerga dai suoi esperimenti. Come altrettanto aperto deve essere un ricercatore a qualunque dato emer-

ga dagli esperimenti, suoi o di altri, accettati dalla comunità scientifica.

### L'importanza della fitovigilanza

Ecco allora che la fitoterapia, intesa come branca della medicina che studia e utilizza i fitoterapici a scopo preventivo e curativo non può ideologicamente, e con accezione negativa, essere tacciata di "proto-farmacologia" né, al contrario, essere accettata e vissuta come "medicina naturale" emblema di una medicina buona e rispettosa del paziente al contrario di quella ufficiale. La medicina è una, le regole sono uguali per tutti, sia per la dimostrazione di prove di efficacia sia al contrario per la valutazione degli effetti indesiderati. Il metodo scientifico è sovrano comunque.

La peculiarità del fitoterapico, rappresentata da un complesso di sostanze, può risiedere nel migliore assorbimento di certe molecole quando inserite in un fitocomplesso, nel loro meccanismo d'azione sinergico in alcuni casi, nella ridotta tossicità in altri, proprio in virtù della presenza di sostanze che impediscono per esempio l'attivazione metabolica della loro tossicità, come si verifica quando si assume un infuso di finocchio, i cui flavonoidi impediscono l'attivazione tossica dell'estragolo. E al tempo stesso le medesime peculiarità del fitocomplesso sono responsabili anche dei rischi paventati. Più sostanze contenute espongono a maggiori rischi di allergia, di interazioni farmacologiche, di mancato raggiungimento della soglia di efficacia farmacologica. La presenza di più sostanze rende complicato, talvolta impossibile uno studio analitico e completo del meccanismo d'azione di un fitoterapi-

co, così come l'analisi di una possibile reazione avversa, compreso lo studio del nesso di causalità tra reazione e prodotto naturale. Ciò accade soprattutto quando nel prodotto naturale assunto dal paziente c'è la contemporanea presenza di numerose erbe, condizione molto comune quando si ricorre all'automedicazione incontrollata.

Tutto questo ci porta a sottolineare l'importanza del sistema di fitosorveglianza attivato a partire dal 2002 presso l'Istituto Superiore di Sanità ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)), in accordo con l'AIFA e il Ministero della Salute, perché consente la rilevazione e l'analisi delle segnalazioni spontanee, tassello fondamentale di studio per la comprensione dei possibili meccanismi di tossicità, ma anche per la rilevazione sul mercato di eventuali prodotti non conformi alle normative regolatorie. Un sistema che è stato voluto appositamente per i prodotti naturali non registrati come medicinali, quelli cioè in teoria che fanno esporre a maggiori rischi, i più importanti dei quali sono le possibili contaminazioni ambientali (come i metalli pesanti e le aflatossine), la presenza di quantità di sostanze non conformi, una tipologia di estratto diversa da quella attesa, la quantità e le concentrazioni di principi attivi variabili, piuttosto che un uso clinico non appropriato. Di fronte quindi a una sospetta reazione avversa diventa importante l'analisi quali-quantitativa del prodotto o dei prodotti implicati per poi passare a una valutazione della segnalazione nel suo complesso.

#### Bibliografia

Ann Ist Sup Sanita 2005;41:27-33 CDI NS  
Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:626-35  
CDI □□□

Iscriviti alla Newsletter nel sito  
**[www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)**  
Ogni 15 giorni riceverai le notizie  
aggiornate di farmacovigilanza

# Reazioni avverse ai farmaci oncologici: segnalazione spontanea e *signal detection*

È davvero difficile raccogliere e analizzare le segnalazioni sui nuovi farmaci oncologici ma è indispensabile farlo per la sicurezza dei pazienti

**P**er quanto la segnalazione spontanea sia considerata lo strumento più efficace per l'identificazione di reazioni avverse ai farmaci sconosciute e clinicamente rilevanti, in alcuni settori della medicina questo metodo può avere delle limitazioni legate alla peculiarità dei pazienti trattati e dei farmaci utilizzati. Uno di questi settori è l'oncologia.

In considerazione della rilevanza clinica della patologia, la ricerca di nuovi farmaci in campo oncologico è estremamente attiva e nuove molecole vengono autorizzate in alcune circostanze con procedure accelerate rispetto a farmaci destinati alla cura di altre patologie. Una fase pre registrativa più rapida implica, almeno in linea teorica, che le conoscenze sulla sicurezza di questi farmaci al momento dell'approvazione per l'uso siano più limitate. Uno studio condotto da Seruga et al. nel 2011 ha confrontato i riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) aggiornati di 12 farmaci oncologici mirati (*target therapy*, per esempio gli anticorpi monoclonali) con i riassunti delle caratteristiche del prodotto degli stessi farmaci al momento della prima autorizzazione al commercio, identificando 76 reazioni gravi (di cui 38 potenzialmente fatali). Di queste, 49 (58%) non erano riportate nell'RCP al momento della prima autorizzazione.<sup>1</sup>

## Il problema della sottosegnalazione

Questo e altri studi testimoniano la necessità di un monitoraggio "intensivo" della sicurezza di queste terapie, che tuttavia incontra alcune resistenze. Se la sottosegnalazione è un problema comune in farmacovigilanza, è verosimile che per i farmaci oncologici il fenomeno sia particolarmente marcato per molti motivi. Un primo motivo

risiede nella complessità delle terapie stesse che complica enormemente la segnalazione. Infatti i dettagli necessari per una buona segnalazione (per esempio le linee di trattamento precedenti, la somministrazione di boli e dosi cicliche che possono variare nel tempo in base alla risposta terapeutica eccetera) possono essere registrati con difficoltà nelle schede di segnalazione standard.<sup>2</sup> Altri motivi possono essere ricercati nell'attitudine dell'oncologo a segnalare la reazione avversa. La percezione del rapporto beneficio/rischio di un trattamento da parte del medico è normalmente condizionata dalla gravità della prognosi della malattia da trattare. Pertanto le reazioni avverse ai farmaci oncologici possono essere considerate come problemi secondari, collocando la segnalazione spontanea tra le attività a priorità ridotta nella routine della pratica clinica. La tendenza quindi è di segnalare solo reazioni molto gravi o insolite poiché, in considerazione del numero elevato di reazioni osservate, è necessario attuare una qualche "discrezione pratica". Inoltre l'identificazione di un rapporto di causa-effetto è piuttosto complicata ed è più facile attribuire un evento avverso alla progressione del tumore o ad altre patologie concomitanti che spesso si osservano nei pazienti oncologici.

È importante anche notare che le nuove terapie oncologiche assicurano una maggiore efficacia rispetto al passato sia in termini di numero di pazienti che rispondono alla terapia, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia. Questo implica che per i nuovi farmaci il livello di "accettabilità" di tossicità sia più alto, con ulteriore diminuzione della segnalazione. Infine le conoscenze sulla sicurezza dei nuovi farmaci sono estremamente dinamiche: di solito i nuovi farmaci oncologici vengono valutati su pazienti terminali nelle fasi pre registrative e l'approvazione è sempre condizionata dall'impiego come seconde o terze linee di trattamento. Ma se il farmaco è efficace progressivamente diventa una prima linea di trattamento e viene

usato in pazienti molto meno fragili. Questo implica una maggiore sopravvivenza e la necessità di indagare effetti avversi "a medio e a lungo termine" che non possono essere identificati nei pazienti terminali delle fasi pre registrative. Per esempio gli effetti cardiovascolari a lungo termine delle terapie oncologiche sono diventati una priorità che non era mai stata considerata in precedenza, tanto da favorire lo sviluppo di una disciplina dedicata come la "cardio-oncologia".<sup>3</sup>

## La difficile analisi del segnale

Questi problemi legati alla segnalazione hanno implicazioni importanti, anche nella fase di analisi del segnale. L'analisi del segnale può essere normalmente effettuata seguendo due direttrici fondamentali che potremmo definire l'"approccio qualitativo" e l'"approccio quantitativo". L'approccio qualitativo è quello storicamente più "primitivo" e consiste nella valutazione degli eventi osservati nella forma di serie di casi più o meno numerose cercando analogie e differenze tra i casi osservati che permettano di imparare a gestire clinicamente i casi quando si presentano e a cercare di evitarli attraverso l'identificazione di fattori di rischio potenziali. L'approccio quantitativo è più recente e prevede l'applicazione di metodi statistici per verificare se, all'interno di una banca dati, l'associazione tra un farmaco e un evento si manifesta con frequenza maggiore di altri eventi rispetto a uno standard, che di solito è la frequenza di quell'evento rispetto a tutti gli altri eventi per tutti gli altri farmaci della banca dati.

L'approccio quantitativo prevede misure di rischio (disproporzione) che possono essere suddivise in non-bayesiane o frequentistiche oppure bayesiane. In linea teorica l'approccio quantitativo dovrebbe essere utilizzato in prima battuta per generare delle ipotesi, la cui plausibilità clinica dovrebbe essere verificata tramite l'approccio qualitativo (tenendo conto che la conferma dei segnali viene poi da studi eziologici, spesso osservazionali, ma talvolta sono necessari trial

**Tabella 1. Studi condotti su database di segnalazione spontanea di reazioni avverse che includono farmaci oncologici**

<b>Studio/Anno</b>	<b>Metodo</b>	<b>Evidenza/Razionale</b>
Wysowski et al. 1996	Qualitativo	Segnalazioni spontanee e pochi casi negli studi clinici
Bennett et al. 2002	Qualitativo	Segnalazioni di ADR associate con altri farmaci appartenenti alla stessa classe farmacologica
Hauben et al. 2004	Quantitativo	Reazioni registrate. Confronto dell'efficienza di diversi algoritmi di 'data mining'
Bennett et al. 2006	Qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
Belknap et al. 2006	Qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
McKoy et al. 2007	Qualitativo	Segnalazioni spontanee e pochi casi negli studi clinici / revisione generale dei casi
Gonzalez et al. 2008	Quantitativo e qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
McKoy et al. 2008	Quantitativo e qualitativo	Segnalazioni spontanee e pochi casi negli studi clinici / revisione generale dei casi
Carson et al. 2009	Qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
Yang et al. 2009	Quantitativo e qualitativo	Segnalazioni spontanee e pochi casi negli studi clinici
Sakaeda et al. 2011A	Quantitativo	Reazioni registrate. Analisi di disproporzionalità
Sakaeda et al. 2011B	Quantitativo	Reazioni registrate. Confronto delle segnalazioni di ADR tra i derivati del platino
Kadoyama et al. 2011	Quantitativo	Reazioni registrate. Confronto delle ADR di ipersensibilità tra i farmaci oncologici
Kadoyama et al. 2012	Quantitativo	Reazioni registrate. Confronto del profilo di segnalazione di ADR tra 5-fluorouracile e capecitabina
Edwards et al. 2011	Qualitativo	Segnalazioni spontanee e pochi casi negli studi clinici/indagine generale
Raisch et al. 2011	Quantitativo e qualitativo	Reazioni registrate. Analisi di disproporzionalità
Evens et al. 2011	Quantitativo e qualitativo	Reazioni registrate. Analisi di disproporzionalità e revisione generale dei casi
Lee Villano et al. 2012	Qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
Sarganas et al. 2012	Qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
Shamloo et al. 2012	Quantitativo	Analisi di disproporzionalità per la rilevazione di ADR inattese
Edwards et al. 2013	Quantitativo e qualitativo	Reazioni registrate. Analisi di disproporzionalità e revisione generale dei casi
Faye et al. 2013	Qualitativo	Identificazione di ADR inattese per la classe degli inibitori delle protein chinasi
Grandvillamin et al. 2013	Qualitativo	Reazioni registrate. Revisione generale dei casi
Hauben et al. 2013	Quantitativo	Identificazione di farmaci con un 'signal of disproportionate reporting' per pneumotorace
Letarte et al. 2013	Qualitativo	Pochi casi negli studi clinici. Revisione generale dei casi
Xu et al. 2013	Quantitativo	Identificazione di ADR cardiovascolari inattese
Rosen et al. 2014	Quantitativo	Identificazione di ADR dermatologiche gravi inattese

ADR: reazione avversa a farmaco

controllati e randomizzati). Tutti questi metodi sono stati utilizzati anche per identificare segnali potenziali di rischio associati alle terapie oncologiche, e tuttavia l'interpretazione dei risultati a volte è complicata. Una revisione sistematica della letteratura ci ha permesso di identificare 27 studi finalizzati a valutare i segnali di rischio per alcune terapie oncologiche (tabella 1).<sup>4</sup> La maggior parte di questi studi (n=24) è stata effettuata utilizzando l'Adverse Events Reporting System della Food and Drug

Administration (probabilmente perché questa banca dati piuttosto ampia è a disposizione della comunità scientifica e non riservata solo alle Agenzie regolatorie, come Eudravigilance). Nove studi hanno integrato i dati di segnalazione spontanea con i casi descritti in letteratura e due studi hanno presentato casi originali. In tre studi sono stati usati dati di prescrizione come denominatore per valutare l'incidenza dei report. Gli studi sono stati disegnati con diversi scopi, più spesso per identificare una relazio-

ne tra un farmaco e un evento avverso specifico (n=7) ma anche per verificare l'associazione tra un farmaco specifico e una classe di reazioni (n=5) o tra una classe di farmaci e una specifica reazione (n=2), o tra una classe di farmaci e una classe di reazioni (n=4). In 12 studi è stato utilizzato solo l'approccio qualitativo, in 9 studi solo l'approccio quantitativo e solo in 6 un approccio integrato. Quindici studi hanno valutato reazioni avverse già riportate in scheda tecnica, e 6 hanno valutato reazioni avverse già

descritte in letteratura. Solo 5 studi hanno effettivamente identificato reazioni avverse completamente inattese.

Se consideriamo l'approccio quantitativo, sia il metodo frequentistico sia quello bayesiano si sono dimostrati efficaci nell'identificare segnali di rischio, sebbene apparentemente il metodo bayesiano sembri consentire una identificazione più rapida del segnale a partire dal momento in cui il farmaco è entrato nell'uso clinico. Tuttavia, per certe reazioni avverse l'identificazione del segnale richiede comunque anni di segnalazione prima di emergere "numericamente" come tale, per esempio nel caso delle reazioni avverse cardiovascolari. Queste reazioni sono complicanze comuni di molte malattie e difficilmente si sospetta che siano correlate al farmaco. L'uso di banche dati di segnalazione spontanea sembra essere in questo senso di scarsa utilità ed è preferibile una valutazione che preveda l'uso di registri di malattia o di trattamento.

Anche le reazioni neuropsichiatriche dei farmaci oncologici sembrano essere identificate con difficoltà e richiedono anni di raccolta dati. Questo probabilmente per due motivi: il primo è che il 25-30% dei pazienti oncologici ha una patologia psichiatrica (ansia, malattie stress-correlate, depressione) che molto spesso può essere attribuita a sindromi paraneoplastiche (per esempio da metastasi cerebrali) e quindi non c'è la segnalazione. Il secondo è che le reazioni psichiatriche sono comuni per molti farmaci, situazione che "diluisce" il segnale all'interno della banca dati che utilizza come controllo proprio lo standard di tutti gli altri farmaci.

Un altro potenziale ostacolo sta nel fatto che molti nuovi farmaci antitu-

morali sono anticorpi monoclonali. Per questa superclasse di farmaci è stato dimostrato un profilo diverso di segnalazione rispetto ai farmaci oncologici tradizionali.<sup>5</sup> Per questi farmaci va valutato se è corretto utilizzare come standard tutti gli altri farmaci, oppure se sia più opportuno utilizzare come controllo solo i farmaci biotecnologici. L'approccio puramente qualitativo normalmente è originato da pochi casi pubblicati in letteratura o da agenzie regolatorie. La maggiore limitazione sembra proprio quella di non essere in grado di anticipare l'identificazione di segnali inattesi ma solo di confermare segnali noti. È interessante citare l'esempio del gruppo RADAR poi evoluto in SONAR che ha effettuato diverse valutazioni "qualitative" per farmaci oncologici utilizzando un protocollo che integra i casi registrati nelle banche dati di segnalazioni spontanee con quelli di letteratura e quelli di un network clinico costruito da questo gruppo.<sup>6</sup> Il punto di forza di questo protocollo è che l'analisi dei dati viene iniziata solo se emergono contemporaneamente una rilevanza clinica e una plausibilità biologica dell'evento in questione. Va anche segnalata l'efficacia di progetti di farmacovigilanza attiva, come il progetto Farmaonco della Regione Lombardia che, oltre a identificare reazioni avverse non note, ha avuto il vantaggio di diffondere la cultura della sicurezza dei farmaci antitumorali tra gli specialisti oncologici.

### Un approccio praticabile

Quindi l'identificazione di reazioni avverse a farmaci oncologici utilizzando approcci quantitativi sembra fattibile e utile per uno screening periodico della sicurezza di un certo protocollo

di trattamento, sebbene la qualità dei dati possa influire molto sui risultati dell'analisi e sia scarsamente applicabile ad alcune tipologie di reazione avversa (cardiovascolari, psichiatriche). La valutazione qualitativa dei segnali di disproporzione sembra essere un elemento chiave sia per validare segnali identificati con altri metodi, sia per identificare nuovi segnali in situazioni nelle quali le informazioni siano disseminate su diverse fonti e non solo nei database di segnalazione spontanea. La gran parte degli studi è stata effettuata sulla banca dati AERS e sarebbe auspicabile una disponibilità open source anche per altre banche dati (per esempio Eudravigilance e Vigibase) in modo da poter confrontare i risultati ottenuti da diverse fonti.

L'introduzione di strategie per migliorare la qualità dei dati sulle segnalazioni dei farmaci oncologici, come per esempio l'introduzione di schede di segnalazione specifiche, potrebbe potenziare la capacità di individuare precocemente reazioni nuove e inattese per queste terapie.

**Marco Tuccori<sup>1</sup>, Sabrina Montagnani<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

<sup>2</sup> Centro Interdipartimentale di Ricerche di Farmacologia Clinica e Terapia Sperimentale, Università di Pisa

### Bibliografia

1. J Clin Oncol 2011;29:174-85. **CDI** □□□
2. Clin Pharmacol Ther 2010;88:231-6. **CDI** □□□
3. Intern Emerg Med 2012;7:113-31. **CDI** □□□
4. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015; 8: 61-75. **CDI** □□□
5. Pharmacotherapy 2004;24:743-9. **CDI NS**
6. Commun Oncol 2008;5:31-2.

**Fino al 14 maggio e a prezzo scontato è 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**



## Rubrica fitovigilanza e integratori

a cura di **Anita Conforti<sup>1</sup>, Alfredo Vannacci<sup>2</sup>**  
<sup>1</sup> Centro FV Veneto, <sup>2</sup> Università degli Studi di Firenze

### Le rare malefatte del tè verde

Le preparazioni a base di tè verde (*Camellia sinensis*) sono una delle bevande più consumate al mondo, soprattutto dalle popolazioni dei paesi orientali. Storicamente a tale bevanda sono stati attribuiti numerosi effetti benefici per la salute e per questo motivo recentemente ne sono state studiate anche le potenziali attività biologiche.

In particolare alcuni studi hanno mostrato che il consumo di tè verde sarebbe associato a una riduzione del rischio relativo di sviluppare malattie cardiovascolari, malattie neurodegenerative e malattie neoplastiche.<sup>1</sup> I potenziali benefici per la salute associati al consumo di tè verde sono stati in gran parte attribuiti alle proprietà antiossidanti dei polifenoli in esso contenuti, in particolare alle catechine, tra cui la più efficace sembra essere l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG).

D'altro canto negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni casi di eventi avversi, principalmente a carico del fegato, associati al consumo di preparazioni a base di tè verde (estratto o infusione). In particolare, i prodotti commerciali contenenti dosi elevate di EGCG (con un consumo >300 mg/die) hanno mostrato un significativo potenziale epatotossico, che è stato messo in evidenza dai sistemi di farmaco e fitovigilanza nazionali e internazionali.<sup>2,3</sup>

Inoltre le catechine del tè verde potrebbero essere in grado di legarsi a determinati farmaci, influenzandone le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche e potrebbero modulare l'attività di specifici enzimi metabolici o addirittura influenzare l'espressione di geni che codificano per i fattori responsabili della biodisponibilità dei farmaci.<sup>4</sup> Sebbene questi effetti siano già stati dimostrati in studi in vitro e in vivo in modelli animali, nell'uomo sono stati osservati solo in un numero limitato di casi ai comuni dosaggi di consumo del tè.<sup>4</sup>

#### Un caso italiano

Recentemente un interessante caso di epatite autoimmune associato all'assunzione di tè verde è stato segnalato al nostro sistema di farmacovigilanza e fitovigilanza. L'evento è stato innescato dal consumo di un infuso di tè verde in una paziente che assumeva contraccettivi orali ed irbesartan. La combinazione di questi prodotti alle dosi assunte dalla signora (contraccettivi orali più irbesartan più tè verde) normalmente non è in grado

di causare danni, tuttavia, a seguito degli esami di approfondimento effettuati, la paziente è risultata essere portatrice di una variante genetica del metabolismo epatico che l'ha resa particolarmente suscettibile allo stress ossidativo. Il suo alterato metabolismo epatico ha determinato in pratica un

aumento della concentrazione dei farmaci, i quali hanno finito per interagire in maniera patologica con alcune proteine del fegato, causando in ultima analisi lo sviluppo di una epatite autoimmune.<sup>5</sup>

#### Rari ma possibili

Sebbene tali eventi siano da considerarsi rari, una recente pubblicazione di Misaka et al<sup>6</sup> ha rilevato potenziali effetti negativi del tè verde quando assunto contemporaneamente con altri farmaci. Lo studio è stato condotto per valutare i suoi effetti sulla farmacocinetica e farmacodinamica dell'antipertensivo nadololo e per ottenere informazioni sui possibili meccanismi di interazione. Dieci volontari sani hanno ricevuto una singola dose orale di 30 mg di nadololo con tè verde o acqua (700 ml/giorno) per 14 giorni. Il tè verde ha ridotto la C<sub>max</sub> del nadololo dell'85,3% e l'area sotto la curva (AUC) dell'85,0% (p<0,01), senza alterarne la clearance renale. Alcuni dei soggetti in esame hanno presentato una riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco fino al 75%, con una conseguente riduzione della sua attività ipotensiva.

Il meccanismo alla base sembra essere legato all'inibizione da parte delle epicatechine di uno specifico trasportatore di membrana, l'OATP1A2, implicato nell'assorbimento intestinale dei farmaci. In esperimenti di coltura cellulare, il tè verde sembra infatti capace di inibire questo trasportatore di efflusso cellulare anionico presente sull'epitelio intestinale e in parte responsabile del trasporto intracellulare del nadololo. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione di OATP1A2 da parte delle catechine del tè verde possa essere alla base dell'interazione con il nadololo nell'uomo, sebbene non possano essere esclusi altri meccanismi come per esempio una interferenza diretta con l'attività dei citocromi epatici.

Da valutare inoltre è il fatto che tra i substrati dell'OATP1A2 vi sono numerosi altri betabloccanti, e anche statine, antibiotici, chemioterapici e steroidi. Tutto ciò sottolinea l'importanza di avere un servizio di fitovigilanza dedicato alla sorveglianza e allo studio delle reazioni avverse da prodotti di origine naturale, coordinato e gestito da personale altamente formato nel settore della fitoterapia clinica (vedi anche pagina 1).

**Eugenia Gallo, Alfredo Vannacci**

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

#### Bibliografia

1. Cochrane Database Syst Rev 2009;DOI:310.1002/14651858.CD005004. pub2 **CDI** □□□
2. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:331-41. **CDI** NS
3. Adv Pharmacoevidemiol Drug Saf 2014;3:170. **CDI** NS
4. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:677-89. **CDI** □□□
5. Phytomedicine 2013;20:1186-9. **CDI** □□□
6. Clin Pharmacol Ther 2014;95:432-8. **CDI** ■■■□



# Le urine scure di Luisa

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

Luisa, 60 anni, è una ex impiegata, coniugata, che conduce una vita molto attiva. In anamnesi si rilevano da circa dieci anni sindrome depressiva e asma allergica, per cui è in terapia da anni con citalopram e beclometasone/formeterolo. A metà giugno 2014 per la comparsa di tosse e dispnea Luisa si reca dallo pneumologo che, diagnosticando una riaccutizzazione infettiva di asma, consiglia una terapia con azitromicina 500 mg 1 cp/die per 6 giorni e programma una spirometria di controllo. La situazione sembra migliorare, ma un po' prima di ferragosto Luisa lamenta nausea, cacosmia, astenia, dispepsia e ipercromia urinaria. Essendo in vacanza in montagna e non avendo il medico curante vicino, Luisa cerca di dare il minor peso possibile ai sintomi. Una decina di giorni dopo, per la ricomparsa dei disturbi respiratori, decide da sola di ripetere il ciclo terapeutico con azitromicina 500 mg 1 cp/die per tre-quattro giorni, pensando così di risolvere il tutto. Purtroppo però mentre migliora il quadro respiratorio peggiorano gli altri disturbi.

A metà settembre la signora, su consiglio del medico curante, si sottopone ad alcuni esami di laboratorio che rilevano un'epatite acuta per cui Luisa, passando dal Pronto soccorso, viene ricoverata nel Reparto di medicina interna per i debiti accertamenti. All'ingresso le ALT sono 830 U/l e le AST 376 U/l, la bilirubina totale è 1,2 mg/dl, mentre il tempo di protrombina è nella norma; l'ecografia dell'addome rileva un aumento di volume del fegato, nei limiti ecostrutturali, senza lesioni focali; l'esame obiettivo dell'addome è negativo. Luisa, nella raccolta dell'anamnesi non riferisce una familiarità o fattori di rischio per una epatite virale, in particolare nega viaggi, assunzione di frutti di mare, contatto con sangue o emoderivati e rapporti sessuali a rischio. Durante il ricovero vengono eseguiti i marcatori per le varie forme di epatite virale (HAV, HBV, HCV), tutti negativi, e la ricerca di autoanticorpi, pure negativa; vengono inoltre richieste la cupremia e il dosaggio di alfa-1-antitripsina, entrambi negativi.

Luisa viene sottoposta a idratazione per via endovenosa, dieta leggera e riposo con progressivo miglioramento clinico e di laboratorio. Una volta normalizzatosi il quadro, i medici dimettono la donna con la diagnosi di "verosimile epatite da azitromicina", consigliando il controllo periodico degli esami di funzionalità epatica attualmente tornati nella norma.

## La tossicità epatica da macrolidi

Con l'acronimo DILI (drug-induced liver injury) si indicano i danni epatici conseguenti all'assunzione di un farmaco; essi rappresentano circa il 6% di tutte le reazioni avverse a farmaco, sono gravi, riconoscono quali fattori di rischio il sesso femminile, l'età, la preesistenza di patologie epatiche e sono una delle cause più frequenti di mancata autorizzazione alla commercializzazione o di ritiro post marketing dei farmaci.<sup>1-3</sup> Negli Stati Uniti i DILI sono responsabili dell'1-2% delle ospedalizzazioni e del 13% dei casi di insufficienza epatica acuta.<sup>4</sup>

Il 95% dei casi di DILI è dose non dipendente e non prevedibile, con meccanismo idiosincrasico, immunoallergico o metabolico.<sup>3</sup> L'epatotossicità farmaco indotta è ben documentata in letteratura ed è più spesso associata ad anticonvulsivanti, FANS e antimicrobici; questi ultimi negli Stati Uniti sono responsabili del 45% di DILI, con una frequenza stimata pari a 1-10/100.000 prescrizioni.<sup>5</sup>

I macrolidi sono tra gli antibiotici più usati. L'azitromicina, macrolide semisintetico derivato dall'eritromicina, è molto usata perché ha vari vantaggi: ampio spettro di azione, rapido assorbimento per via orale, somministrazione una volta al giorno e buona tollerabilità, con effetti avversi in meno del 5% dei casi. Tale antibiotico viene metabolizzato a livello epatico dove raggiunge concentrazioni 25-200 volte superiori a quelle sieriche.<sup>1,2,6</sup> Uno dei vantaggi della azitromicina, la lunga emivita, si trasforma in un fattore di rischio nel caso di eventi avversi, perché il farmaco persiste a lungo in circolo.

In letteratura sono riportati pochi casi di epatotossicità indotta da azitromicina, con caratteristiche cliniche variabili (da un incremento asintomatico dei valori di transaminasi sieriche fino all'epatite acuta fulminante) e quadri istologici differenti (danno epatocellulare, colestatico o misto). Recentemente è stato descritto il decorso e l'esito di 18 casi di danno epatico da azitromicina (13 casi monoterapia, 5 casi

come parte di una politerapia).<sup>1</sup> In tutti i casi il farmaco è stato assunto per via orale per il trattamento di un'infezione acuta delle vie aeree superiori e il danno epatico si è reso evidente clinicamente entro 1-3 settimane dall'inizio della terapia antibiotica. I sintomi tipici sono stati astenia, nausea, dolore addominale, seguiti dalla comparsa di prurito e ittero. Di questi 18 pazienti 8 hanno avuto una *restituito ad integrum* in 2-5 settimane, 4 hanno mostrato una evoluzione cronica del danno caratterizzata clinicamente dalla persistenza di ittero e prurito e istologicamente da ductopenia. Due pazienti hanno presentato insufficienza epatica acuta con conseguente decesso per uno e trapianto di fegato per l'altro. Quattro pazienti infine sono stati "persi" al follow-up. L'assenza di patologie epatiche preesistenti e la correlazione temporale tra l'inizio della terapia e la clinica del paziente sono state fondamentali in tutti i casi per porre il sospetto di DILI, con conseguente sospensione del farmaco responsabile. E' utile ricordare la potenziale gravità del danno epatico indotto da azitromicina e la necessità di indagare epatopatie preesistenti prima della prescrizione di questo farmaco, che è così ampiamente utilizzato.

**Francesca Rapagna<sup>1</sup>, Maria Vittoria Davi<sup>2</sup>,  
Serena Commissati<sup>2</sup>, Sibilla Opri<sup>1</sup>**

Università di Verona, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di farmacologia<sup>1</sup>, Medicina Interna DdU, AOUI Verona<sup>2</sup>

### Bibliografia

1. Clin Gastroenterol and Hepatol 2015;13:369-76. **CDI** ■■■
2. Am J Med 2005; 2:1438-9. **CDI** NS
3. Reazioni avverse ai farmaci, Cortina Editore 2009, pag. 143-60.
4. Indian J Pharmacol 2011;43:736-37. **CDI** □□□
5. Am J Health-Syst Pharm 2010;67:810-4. **CDI** □□□
6. Dig Dis Sci 2002;47:2186-8.

## Statine e gravidanza

Nonostante i risultati tranquillizzanti di un ampio studio statunitense, non si può ancora affermare che l'uso delle statine nel primo trimestre di gravidanza sia privo di rischi teratogeni.

Visto l'uso sempre più diffuso delle statine anche in donne in età fertile, negli Stati Uniti, utilizzando i dati di Medicaid dal 2000 al 2007, sono state analizzate 886.996 gravidanze giunte a compimento per identificare le donne che erano state trattate con statine nel primo trimestre di gravidanza e vedere se l'incidenza di malformazioni fetali era diversa rispetto alle non trattate, sia globalmente sia per le singole malformazioni.<sup>1</sup>

In totale 1.152 donne, pari allo 0,13% del campione esaminato, erano state trattate con statine a inizio gravidanza. L'analisi grezza ha fatto emergere un dato allarmante, la prevalenza di malformazioni fetali in queste donne era infatti molto più alta che nelle donne non trattate (6,34% rispetto a 3,55%, rischio relativo 1,79, limiti di confidenza al 95% da 1,43 a 2,23). Se però a questo dato si applicavano le correzioni per i fattori di confondimento si scopriva che la causa di questa maggiore frequenza non erano i farmaci ma la storia di diabete. Considerato questo fattore, infatti, il rischio di malformazione fetale nelle donne trattate con statine non era significativamente diverso da quello delle donne non trattate (rischio relativo 1,07, limiti di confidenza al 95% da 0,85 a 1,37). E questo dato si è confermato anche analizzando le prevalenze delle singole malformazioni d'organo.

Gli autori concludono che sulla base dei loro dati non si è trovato un effetto teratogeno significativo delle statine assunte nel primo trimestre di gravidanza. Mettono però in guardia dal fatto che questi risultati dovranno essere replicati in studi

più ampi e che quindi gli effetti a lungo termine delle statine in utero devono essere ancora valutati prima che il loro uso in gravidanza possa essere considerato sicuro.

1. *Brit Med J* 2015;350:h1035. CDI ■■■



## Testosterone e microembolizzazione polmonare

Il testosterone undecanoato nella sua forma iniettabile si associa a un aumento del rischio (pur basso) di microembolizzazione polmonare.

Il farmaco, entrato in commercio nell'ultimo decennio, viene impiegato nei casi di ipogonadismo, ma secondo un gruppo di endocrinologi australiani non erano a oggi ancora ben definiti gli effetti avversi nella pratica clinica legati alla somministrazione del farmaco.

Per aggiungere dati a quelli già conosciuti, i ricercatori hanno condotto uno studio osservazionale prospettico che ha riguardato 347 pazienti consecutivi visti nella clinica andrologica dell'Università di Sydney e seguiti per oltre tre anni e mezzo dopo il trattamento.<sup>1</sup> Oggetto dello studio era la frequenza di tre possibili disturbi: comparsa immediata di tosse/sincope a causa di una microembolizzazione polmonare oleosa (POME), comparsa di ematoma in sede di iniezione e di politemia secondaria.

In totale sono state eseguite 3.022 iniezioni del farmaco. Sono stati osservati 56 casi di microembolizzazione polmonare dopo una iniezione di testosterone undecanoato in 43 pazienti. Nel 40% dei casi i disturbi sono comparsi prima che fos-

se completata l'iniezione, nel 66% erano lievi ma nel 19% erano gravi. L'incidenza della microembolizzazione non sembrava legata all'operatore (i tassi erano identici per le tre infermiere addette alla somministrazione).

Per quanto riguarda gli ematomi sono stati analizzati gli esiti di 269 iniezioni fatte a uomini in trattamento con una terapia anticoagulante o antiaggregante. In nessun caso sono comparsi ematomi, compresi i pazienti nei quali non erano stati sospesi i farmaci prima dell'iniezione. Per quanto concerne infine l'ematokrito, questo tendeva a essere alto ma raramente dava problemi: l'ematokrito medio era 0,44; il 7% dei pazienti aveva un ematokrito sopra 0,50, il 4% sopra 0,52 e solo l'1% superiore a 0,54.

Una volta definita l'indicazione, l'uso del testosterone undecanoato per via iniettiva richiede una particolare attenzione, specie ai fenomeni immediati legati a una possibile microembolizzazione polmonare che può essere anche grave.

1. *Eur J Endocrinol* 2015;172:511-7. CDI □□□

*Focus farmacovigilanza* indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- CDI NS non specificati

**Focus Farmacovigilanza** Anno XXI - n. 87, marzo-aprile 2015  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo (UNIVR, AOUI Verona)

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri (Zadig)

**Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:**  
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

**Comitato di redazione**  
**coordinatore:** L. Magro<sup>3</sup>

C. Biagi<sup>1</sup>, E. Buccellato<sup>1</sup>, A. Cocci<sup>2</sup>, A. Conforti<sup>3</sup>, R. Leone<sup>3</sup>, O. Leoni<sup>2</sup>,  
U. Moretti<sup>3</sup>, D. Motola<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, S. Scotto<sup>2</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

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

**Editore:** Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano  
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it  
**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)  
**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)  
**Grafica:** Giovanna Smiriglia

### Redazione

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona  
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: [focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it)  
sito: <http://www.farmacovigilanza.eu>

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