

FOCUS

farmacovigilanza



► n. 94 MAGGIO – SETTEMBRE 2016 ◀

Sommario

PRIMA PAGINA

Farmaci e Gran Premio di Monza: i pericoli dell'alta velocità 2

IL PUNTO

Luci e ombre dei prodotti di origine naturale 7

RUBRICA FARMACI & BAMBINI

FANS, polmonite ed empiema: un confronto ancora aperto 12

NOTIZIE DALLA LETTERATURA

Inibitori del TNF alfa: biosimilari ok 15

Le vie biliari soffrono le incretine 15

Acido acetilsalicilico sicuro nell'abortività ripetuta 16

Interazioni clinicamente rilevanti di erlotinib 16

I rischi dei farmaci antiobesità 17

L'ipoacusia non è colpa del diuretico 17

Niente statine nella cardiocirurgia 18

Contraccettivi e variabilità del rischio tromboembolico 18

Cardiotossicità da trastuzumab 19

Allergia al clopidogrel 19

Focus Farmacovigilanza Anno XXII - n. 94, maggio-settembre 2016
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo (UNIVR)

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

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

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro³

C. Biagi¹, A. Cocci², A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹, E. Sapigni¹, R. Satolli⁶, M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴

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

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

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: 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

sito: <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



Farmaci e Gran Premio di Monza: i pericoli dell'alta velocità

John Dowden¹

¹ direttore di Australian Prescriber

L'Autodromo Nazionale di Monza è famoso nel mondo per le velocità raggiunte, ma è anche il luogo di molti incidenti e morti. Come le corse automobilistiche, così nello sviluppo dei farmaci può essere pericoloso andare troppo veloci e ci possono essere dei disastri.

Nelle agenzie regolatorie il processo di approvazione attraverso una corsia preferenziale più rapida (il cosiddetto *fast track*) mira ad accelerare la disponibilità dei nuovi farmaci sul mercato. Il desiderio è di fornire rapidamente le nuove medicine ai pazienti che hanno una malattia grave. In ogni caso ci sono enormi ritorni economici per le aziende produttrici che guidano i loro prodotti in una corsia più rapida per vincere la gara e commercializzare i propri prodotti prima di quelli dei concorrenti.

Le corsie preferenziali americane

La FDA in aggiunta al programma per i farmaci orfani ha quattro vie rapide di approvazione, tenendo anche presente che i farmaci possono essere candidati per più di una via rapida contemporaneamente. Mentre la "Accelerated approval track" (l'approvazione accelerata) e le "Priority reviews" (le revisioni prioritarie) mirano a rendere più celere la registrazione del farmaco, la "Breakthrough therapy" (la terapia innovativa) e la "Fast-track designation" (il riconoscimento di una corsia preferenziale) aiutano nello sviluppo del farmaco.

Fast track

La prima delle procedure di corsia preferenziale (chiamata appunto *fast track*) è nata nel 1988. Questa via enfatizza la comunicazione precoce tra FDA e azienda farmaceutica. Essa consente alle aziende di avere una "revisione rapida" dei loro farmaci. Le aziende sottopongono all'FDA le informazioni appena sono disponibili invece di presentare i dati dopo che sono stati completati tutti gli studi clinici.

Priority review

Questa procedura è iniziata nel 1992, nel periodo nel quale sono comparsi i nuovi farmaci per l'infezione da HIV. L'FDA avrebbe dato priorità alla revisione dei farmaci per i quali ci fossero prove di miglioramento nella diagnosi, prevenzione o trattamento di malattie gravi. Una revisione prioritaria può anche essere concessa se ci sono prove di miglioramento nella sicurezza dei farmaci. La FDA mira a prendere una decisione sul farmaco entro 6 mesi invece degli usuali 10 mesi. E' la corsia preferenziale più spesso usata dalle aziende farmaceutiche per ottenere più rapidamente l'approvazione dei propri prodotti.

Accelerated approval

Alcuni farmaci hanno effetti positivi su esiti surrogati. La FDA può accelerare l'approvazione di un farmaco basandosi sugli esiti surrogati se c'è un bisogno insoddisfatto per il trattamento di una malattia grave.

Breakthrough therapy

Se ci sono evidenze preliminari che un farmaco sia meglio di un altro nel trattamento di una malattia



grave, può avere l'etichetta di terapia "breakthrough". In tal caso la FDA accelera il processo di approvazione e fornisce anche una guida per un efficiente programma di sviluppo del farmaco.

Le corsie preferenziali canadesi

L'Agenzia Health Canada può assegnare una revisione prioritaria ai farmaci per malattie gravi per le quali non ci siano altri trattamenti disponibili in Canada o nel caso il farmaco apporti un miglioramento significativo. L'obiettivo per una revisione prioritaria è di concluderla entro 180 giorni invece degli usuali 300 giorni.

Le corsie preferenziali europee

I farmaci che sono di maggior interesse per la salute pubblica o vere e proprie innovazioni terapeutiche possono ottenere una valutazione accelerata dall'EMA. Il Comitato per i prodotti medicinali a uso umano (CHMP) può ridurre il tempo per rivedere una richiesta di commercializzazione a 150 giorni. Un esempio recente è l'approvazione accelerata dell'idarucizumab per far fronte al bisogno di un antidoto agli effetti anticoagulanti del dabigatran.

Australia

A oggi in Australia non ci sono corsie preferenziali per l'approvazione dei farmaci. E' stato proposto però che l'approvazione di un farmaco dovrebbe essere rapida se la FDA l'ha etichettato come "breakthrough".

Vie rapide in aumento

Ci sono prove che il numero di farmaci approvati grazie alle corsie preferenziali sia in aumento. Uno studio statunitense ha trovato che tra il 1987 e il 2014 sono stati approvati con una procedura rapida 774 nuovi farmaci e che c'era un significativo aumento annuale nel numero di farmaci registrati con tali procedure.¹

L'approvazione rapida di nuovi farmaci per il cancro è stata chiamata "Sviluppo di farmaci in velocità".² Tra il 2002 e il 2012 l'FDA ha approvato 65 farmaci oncologici per 127 indicazioni. La maggior parte di queste approvazioni si basava su esiti diversi rispetto alla sopravvivenza globale. Alcuni farmaci sono stati approvati senza che ci fossero effetti statisticamente significativi sulla sopravvivenza globale. Su 42 indicazioni ottenute con procedure accelerate nel 79% dei casi l'approvazione si era basata solo sui tassi di risposta.³

Gli studi presentati per l'approvazione con corsia preferenziale possono essere trial clinici piccoli, non randomizzati, di fase 2. Ciò può portare a un alto tasso di errori statistici, per cui l'efficacia di un farmaco in studio può apparire maggiore di quella che in realtà è. L'errore può essere riconosciuto solo se c'è un successivo studio di fase 3, che però può essere difficile da organizzare se il farmaco è già stato messo in commercio a seguito di un processo di approvazione accelerato.² Se l'approvazione di un farmaco si basa su dati preliminari, alcuni dei costi per ottenere più dati passano sulle spalle del sistema sanitario. Questo significa anche che i pazienti saranno trattati senza la stretta supervisione a cui sarebbero sottoposti negli studi pre marketing. E' un paradosso che le approvazioni per via accelerata non possano ridurre le diseguaglianze nella cura.⁴

Sicurezza

Un problema con le approvazioni rapide è che il numero dei pazienti trattati è probabilmente piccolo e la durata del trattamento può essere breve. Ciò significa che non possono essere riconosciuti



effetti avversi rari o che compaiono a lungo termine. Gli effetti avversi emergono solo dopo che il nuovo farmaco è stato approvato e utilizzato senza le limitazioni dei protocolli dei trial clinici.

Alcuni studi hanno confermato che i farmaci che vengono approvati rapidamente hanno probabilmente problemi di sicurezza. Questo rischio è più alto rispetto a quello dei farmaci approvati secondo le procedure usuali.

Una revisione di 434 nuovi farmaci approvati in Canada tra il 1995 e il 2010 ha trovato che il 19,4% di questi prodotti ha avuto successivamente problemi di sicurezza. Per i primi 112 farmaci approvati con queste procedure rapide la probabilità di avere problemi di sicurezza gravi è stata addirittura del 34,2%.⁵

Un'analisi di 96 farmaci oncologici approvati dalla FDA includeva 58 molecole approvate con la revisione prioritaria e 29 con procedure accelerate. È stato calcolato il tasso di revisione della scheda con le caratteristiche tecniche del prodotto dividendo il numero di revisioni della scheda stessa per il numero di mesi nel quale il farmaco è stato sul mercato. Il tasso di revisione delle caratteristiche tecniche del prodotto per i farmaci approvati in via prioritaria era 5,14 rispetto a 2,59 per i farmaci che non avevano seguito questa strada. I farmaci approvati per via accelerata avevano un tasso di revisione di 7,15 rispetto a 3,39 per quelli approvati per via tradizionale.⁶

Ci sono alcuni esempi (riportati di seguito) di farmaci che si sono "schiantati" dopo essere stati approvati con una procedura accelerata.

Ponatinib

Il ponatinib è stato sottoposto a una procedura di approvazione accelerata ed è stato approvato dalla FDA per la leucemia nel 2012. Questa decisione era fondata soprattutto su uno studio non pubblicato di fase 2. Meno di un anno dopo la sua commercializzazione il ponatinib è stato sospeso. Man mano che si raccoglievano nuovi dati emergeva che il farmaco aumentava il rischio di trombosi. Nei dati preliminari non c'erano state segnalazioni di trombosi arteriose ma al follow up a lungo termine venivano riportati eventi avversi vascolari nel 48% dei pazienti.⁷

La sospensione dal commercio è durata solo per alcune settimane. Il ponatinib è stato poi reimesso in commercio con indicazioni più limitate.

Alosetron

L'alosetron è un antagonista del recettore 5HT3 usato per il trattamento della sindrome del colon irritabile. Sebbene non si trattasse di un trattamento salva vita, è stato inserito nella corsia di approvazione rapida dall'FDA. C'erano alcune preoccupazioni riguardo agli effetti avversi dell'alosetron, ma è stato comunque messo in commercio negli Stati Uniti nel 2000.

Entro pochi mesi ci furono segnalazioni post marketing di complicazioni gravi come la colite ischemica. L'azienda ritirò spontaneamente il farmaco dal commercio, ma nel 2002 la FDA raccomandò che venisse nuovamente commercializzato con indicazioni più restrittive.⁸

Rofecoxib

Gli inibitori della COX-II portavano con sé la promessa di un effetto analgesico senza gli effetti avversi gastrointestinali degli altri FANS. Al rofecoxib è stata così assegnata una approvazione rapida in paesi come il Canada. È stato approvato nel 1999.

A partire dal 2004 sono emerse prove che associavano il rofecoxib a eventi avversi cardiovascolari, inclusi alcuni decessi. Il farmaco fu ritirato dal commercio in tutto il mondo. Un'analisi successiva ha rilevato che le agenzie regolatorie avevano le informazioni riguardo all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari ben prima di quando il rofecoxib sia stato ritirato dal commercio.⁹



Troglitazone

La procedura di revisione rapida del troglitazone è stata completata dalla FDA in sei mesi e il farmaco è stato approvato all'inizio del 1997. Pochi mesi dopo il farmaco è stato approvato anche in Gran Bretagna per il trattamento del diabete. Presto, però, vennero segnalati casi di insufficienza epatica, tanto che prima della fine del 1997 il troglitazone è stato ritirato in Gran Bretagna, mentre è rimasto in commercio negli Stati Uniti fino al 2000.¹⁰

Gefitinib

Dopo una procedura di approvazione accelerata, il gefitinib è stato approvato negli Stati Uniti per il trattamento del cancro del polmone. Gli studi post marketing non hanno mostrato alcun beneficio clinico per i pazienti. Una richiesta di approvazione per il mercato europeo è stata pertanto rifiutata e negli Stati Uniti è stato vietato di trattare con il farmaco nuovi pazienti.¹¹

Oggi si hanno maggiori conoscenze sulla genetica del cancro del polmone. Il gefitinib è ancora disponibile negli Stati Uniti, in Europa e in altri paesi ma solo per i pazienti portatori di particolari mutazioni genetiche.

Il confronto tra EMA e FDA

La maggior parte della letteratura che analizza i rischi dell'approvazione per vie rapide riguarda la FDA. In media l'approvazione di un nuovo farmaco impiega 6 mesi di più in Europa rispetto agli Stati Uniti. Una ragione è che negli Stati Uniti alla maggior parte dei farmaci oncologici viene concessa una revisione prioritaria.¹² Che un nuovo farmaco appaia prima negli Stati Uniti o in Europa dipende anche da quando viene sottoposta la domanda di commercializzazione.

Uno studio italiano ha trovato che l'agenzia regolatoria che per prima approva un farmaco impone meno restrizioni rispetto all'agenzia che lo fa in un tempo successivo. Sono emerse anche differenze nelle decisioni della FDA e dell'EMA sullo stesso farmaco. Per esempio, il bevacizumab può essere usato in Europa come parte di un trattamento per le pazienti con un tumore della mammella. L'FDA ha dato al bevacizumab un'approvazione per via accelerata, ma successivamente ha revocato questa indicazione perché i rischi potenziali superavano i benefici.¹³

Farmacovigilanza

Se i farmaci vengono approvati più rapidamente e in uno stadio più precoce del loro sviluppo, bisogna che ci sia più sorveglianza dopo la commercializzazione. Ciò significa avere conferme sull'efficacia ma anche un attento monitoraggio sugli effetti avversi.

Le agenzie regolatorie possono approvare piani di gestione del rischio per monitorare i farmaci dopo la loro commercializzazione. E' importante assicurare che questi piani siano implementati e che vengano fatti gli ulteriori trial. Nell'aprile 2006 la FDA ha annunciato che stava per sospendere la propria approvazione della lutropina. Questo farmaco era stato approvato con una procedura accelerata nel 2004 con la richiesta di condurre trial post marketing, ma il fatto è che questi studi non sono mai stati fatti.¹⁴

Una recente revisione sulle attività della FDA ha rilevato che l'Agenzia si è sforzata di tracciare la sicurezza dei farmaci che sono stati approvati con procedure accelerate. I dati devono essere completi, accurati e puntuali. La revisione ha trovato che le informazioni sugli studi post marketing erano spesso inaccurate o non aggiornate.¹⁵ E' anche importante che ogni sistema di farmacovigilanza abbia personale sufficiente e formato per analizzare i dati.



Conclusioni

Le procedure di approvazione accelerata possono dare al paziente un accesso più rapido ai nuovi farmaci. Comunque li espone anche prima ai pericoli. Poiché alcuni dei rischi legati allo sviluppo dei farmaci vengono in tal modo trasferiti sui pazienti, è importante che essi siano informati sui pericoli delle vie rapide di approvazione.

Negli Stati Uniti ai farmaci può essere data un'approvazione accelerata anche se non sono in realtà un avanzamento rilevante. Questo ci sembra un rischio non necessario, che l'Europa per ora ha ampiamente evitato. Paesi come l'Australia devono essere cauti se tendono a dare approvazioni all'autorizzazione sulla base delle decisioni della FDA.¹⁶

E' fondamentale che documenti come il Riassunto delle caratteristiche del prodotto indichino chiaramente se un farmaco è stato approvato sulla base di dati preliminari. Occorre anche che ci sia una valutazione in itinere dei farmaci che sono stati approvati con procedure accelerate. Ciò significa investire più risorse nella sorveglianza post marketing, specialmente perché alcuni effetti avversi possono impiegare anni per emergere.

Le corsie veloci possono essere eccitanti ma accelerare troppo può portare a uno schianto.

Bibliografia

1. Brit Med J 2015;351:h4633. **CDI NS**
2. Clin Cancer Res 2013;19:4305-8. **CDI** □□□
3. Clin Cancer Res 2013;19:3722-31. **CDI** □□□
4. JAMA Intern Med 2016; DOI:10.1001/jamainternmed.2016.2534 **CDI** □□□
5. Arch Intern Med 2012;172:1680-1. **CDI NS**
6. Am J Public Health 2009;99:1693-8. **CDI** □□□
7. JAMA 2014;311:353-4. **CDI** □□□
8. Brit Med J 2002;325:592-5. **CDI** □□□
9. CMAJ 2005;172:5. **CDI NS**
10. Lancet 2001;357:1870-5. **CDI** □□□
11. FDA Alert 6/2005
12. Cancerworld 2014;58:12-7.
13. J Clin Oncol 2011;29:2266-72. **CDI** □□□
14. Federal Register vol 81, No. 70. 2016
15. GAO-16-192. 2015.

Luci e ombre dei **prodotti di origine naturale**

Questi prodotti sono generalmente considerati totalmente innocui, ma i principi attivi che contengono svolgono sull'organismo un'azione biologica e possono, quindi, essere gravati da effetti indesiderati o interagire con i farmaci di sintesi.

Le medicine non convenzionali in Italia

Le terapie non convenzionali sono pratiche terapeutiche complementari o alternative alla medicina occidentale che vengono utilizzate per migliorare lo stato di salute e il benessere psicofisico dell'individuo più che per trattare patologie specifiche per le quali non ci sono prove di efficacia.

Secondo una ricerca condotta in Italia dall'ISTAT, sono state 4 milioni 200 mila (corrispondenti al 7% della popolazione residente) le persone che nel 2013 vi hanno fatto ricorso.

I trattamenti più diffusi sono risultati l'omeopatia (4,1%), i trattamenti manuali (3,4%), la fitoterapia (1,9%) e l'agopuntura (1,0%). In particolare, l'indagine rileva che il 6% dei bambini è stato sottoposto a una terapia non convenzionale.¹

Tra i motivi che spingono al loro uso vi è principalmente la convinzione che siano gravate da minori effetti avversi e tossicità rispetto alle terapie e ai farmaci convenzionali.²

I prodotti naturali: quale regolamentazione?

I prodotti definiti "naturali" presenti sul mercato, in particolare quelli a base di erbe e loro derivati, sono estremamente eterogenei per formulazione e una stessa specie vegetale può essere presente in prodotti con caratteristiche merceologiche molto differenti (vedi Tabella 1).

Tabella 1. Tipologia dei prodotti contenenti sostanze di origine vegetale

- droghe (singole o miscelate)
- fitoderivati (estratti, tinture madri, macerati, oli essenziali)
- alimenti (parti essiccate, intere, frantumate o polverizzate)
- integratori alimentari
- cosmetici
- presidi medico-chirurgici
- dispositivi medici
- farmaci
- preparazioni farmaceutiche magistrali
- altro

Occorre precisare che non tutti i prodotti utilizzati dalle terapie non convenzionali sono di origine naturale, come accade per alcuni medicinali omeopatici costituiti da diluizioni di farmaci o di altre sostanze chimiche e di sintesi.

L'espansione del mercato, la relativa facilità con la quale specie esotiche vengono importate e l'utilizzo da parte di una vasta fascia di popolazione hanno posto in modo inderogabile alla comunità scientifica il problema della sicurezza d'uso di questi preparati e della regolamentazione della loro commercializzazione.

Attualmente, in Italia, la maggior parte dei prodotti di derivazione vegetale utilizzati a scopo salutistico sono registrati come "integratori alimentari" o sono venduti come "alimenti", talvolta

addizionati di vitamine e minerali o appartenenti a categorie particolari come è il caso dei “nutraceutici” o dei “*novel foods*”.

In particolare, in base al decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169, promulgato in attuazione delle Direttiva 2002/46/CE, gli integratori alimentari sono definiti come: “prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”.

La loro immissione in commercio è subordinata alla procedura di notifica da effettuarsi al Ministero della salute e solo alcune specie vegetali sono ammesse nella loro composizione.

Gli integratori alimentari devono, inoltre, essere privi di finalità terapeutiche e deve essere garantita la sicurezza d’uso, legata alla composizione, alle dosi e all’associazione dei vari principi attivi; nella pubblicità e nella presentazione commerciale non devono essere attribuite al prodotto proprietà di prevenzione, cura o guarigione di alcun tipo di malattia e non si deve lasciare intendere che il loro uso sia privo di effetti avversi.

Questa situazione può disorientare e confondere sia i consumatori sia quegli operatori sanitari (in particolare i medici) che non possiedono la formazione specifica necessaria per utilizzare in modo appropriato e sicuro i vari preparati presenti in commercio, spesso consigliati in base alle indicazioni suggerite dalle aziende produttrici.

Nel caso degli integratori, la “prescrizione” medica può risultare fuorviante nel momento in cui vengono attribuite proprietà terapeutiche a prodotti (integratori alimentari o alimenti) che, secondo la normativa vigente, non dovrebbero averne.

I prodotti contenenti sostanze vegetali: la normativa europea

In risposta all’esigenza di armonizzare le modalità di impiego e commercializzazione dei derivati vegetali tra i paesi membri della Comunità Europea, sono state promulgate le direttive europee 2001/83/EC (24) e 2004/ 24/EC (25) con successive modifiche.

L’EMA ha, inoltre, istituito una commissione di esperti con il compito di preparare delle monografie sulle specie più frequentemente utilizzate nei prodotti naturali,³ in modo da facilitare il loro inquadramento normativo in due sole categorie:

- **well established use (herbal medicinal products):** i medicinali vegetali per i quali è dimostrabile, oltre a un livello accettabile di sicurezza, anche un certo grado di efficacia nelle indicazioni cliniche per le quali saranno autorizzati;
- **traditional use (herbal medicinal products):** i prodotti che rispondono a criteri di sicurezza, ma non di efficacia, per i quali deve essere dimostrato un uso di almeno 30 anni (dei quali 15 in almeno un paese della comunità europea) e per i quali sarà possibile una registrazione semplificata per indicazioni che non necessitano la supervisione di un medico.

In conseguenza dell’applicazione di queste norme, l’uso di molte sostanze vegetali nei bambini, nelle donne gravide e in allattamento viene estremamente limitato o precluso, in attesa che studi scientifici validi ne dimostrino l’innocuità.

Però va evidenziato che numerosi prodotti a base di piante medicinali (alcuni dei quali precedentemente commercializzati come integratori alimentari o erboristici per uso topico o cosmetici) vengono registrati nella categoria dei “dispositivi medici” (decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46: “Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”) con il vantaggio, per il produttore, di poter immettere sul mercato questi preparati senza l’obbligo di documentare

l'azione dei derivati vegetali in essi contenuti, come è invece d'obbligo per gli integratori.

Prodotti naturali: quali rischi?

Nell'ultime due decadi si è assistito a un incremento delle segnalazioni di reazioni avverse, anche gravi, associate all'uso di preparati a base di sostanze di origine naturale.

Questi prodotti sono generalmente considerati totalmente innocui, ma i principi attivi che contengono svolgono sull'organismo un'azione biologica e possono, quindi, essere gravati da effetti indesiderati o interagire con i farmaci di sintesi.⁴

Il frequente utilizzo di materiale vegetale proveniente dall'estero comporta il rischio che siano imprevedibilmente presenti dei contaminanti (sostanze chimiche, farmaci, specie tossiche o diverse da quelle dichiarate) difficilmente rilevabili attraverso i consueti esami a campione richiesti alle aziende. Per esempio, la contaminazione con alcaloidi tropanici di una partita di *Coleus forskolii* proveniente dall'India ha causato gravi casi di intossicazione acuta in Italia nel 2005; parimenti grave è stato il consumo di prodotti dimagranti contenenti *Aristolochia fangchi* (specie nefrotossica e cancerogena, scambiata con la *Stefania tetrandra*), che negli anni '90 ha causato decine di casi in insufficienza renale e cancro uroteliale in Belgio.⁵

Un rischio aggiuntivo è costituito dalla presenza sul mercato di prodotti irregolari venduti attraverso canali difficilmente controllabili, come l'*e-commerce*, l'importazione illegale o la vendita da parte di privati (guaritori, santoni, preparatori atletici).

I mass media, inoltre, hanno più volte diffuse ricette "velenose" (come il risotto alla ginestra e l'infuso di mughetto) e, invitando a utilizzare erbe e piante selvatiche a fine salutistico, espongono la popolazione al rischio di raccogliere delle specie simili, ma tossiche, come l'aconito, il colchico o la mandragora; proprio queste circostanze hanno portato al verificarsi di diversi casi di intossicazione acuta, alcuni dei quali mortali.⁶

La valutazione degli eventi avversi associati all'uso di prodotti "naturali"

La valutazione di imputabilità degli eventi avversi che si verificano in corso d'uso può essere più complessa e difficile nel caso sia coinvolto un prodotto naturale invece di un farmaco.

Si consideri che nei vegetali sono contemporaneamente presenti numerosi principi attivi (fitocomplesso) e che le informazioni sulle loro proprietà derivano principalmente dall'uso tradizionale e solo raramente sono supportate da validi studi scientifici che ne comprovino l'attività farmacologica nell'uomo e le specifiche caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Inoltre, a parità di composizione dichiarata in etichetta, i diversi preparati possono avere una azione farmacologica molto diversa sia per l'oggettiva difficoltà di standardizzare gli estratti sia per possibili differenze nella loro biodisponibilità a prodotto finito.

In relazione alla eterogeneità delle formulazioni e alla difficoltà di tracciare le materie prime utilizzate, in alcuni casi è necessario eseguire delle indagini analitiche per verificare la concentrazione delle sostanze dichiarate in etichetta ed escludere la presenza di eventuali contaminanti.

Per tutti questi motivi lo studio di ogni singolo caso richiede una meticolosa indagine sui singoli ingredienti e un approccio multidisciplinare che coinvolge esperti in farmacologia, farmacognosia e tossicologia.

La sorveglianza in Italia e il ruolo del Centro antiveleni

Dal 2002 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'AIFA e il Ministero della Salute,

coordina un sistema di sorveglianza sugli eventi avversi associati all'uso di prodotti di origine naturale, in accordo con le linee guida dell'OMS e in armonia con gli altri paesi europei.⁷

Il sistema, che si avvale della raccolta e analisi di segnalazioni spontanee, consente di evidenziare le situazioni di criticità correlate all'uso di specifiche sostanze o prodotti e di mettere in atto, in collaborazione con il Ministero della Salute e altre autorità competenti, misure correttive, anche urgenti, come la sospensione o il ritiro dal commercio del formulato sospettato di avere scatenato l'evento. Per la segnalazione è stata adottata una scheda simile a quella in uso per i farmaci, ma adattata alla registrazione di informazioni diverse e specifiche dei diversi preparati coinvolti nelle reazioni. La scheda, da inviare via fax all'ISS, è scaricabile dal sito internet di "Epicentro".⁸ Le segnalazioni raccolte vengono valutate da un gruppo multidisciplinare di esperti nei campi della epidemiologia, farmacologia, farmacognosia, tossicologia, fitoterapia, omeopatia e farmacovigilanza.

In questo contesto è rilevante l'attività osservazionale del Centro antiveneni di Milano che, grazie al vasto bacino d'utenza e all'elevato numero di consulenze effettuate, è in grado di identificare eventuali problematiche derivanti dall'uso di prodotti naturali da parte della popolazione, anche quando correlate a situazioni di norma difficilmente evidenziabili come la presenza, sul mercato nazionale, di lotti contaminati o corrotti.

La registrazione delle consulenze cliniche in un database informatizzato consente di identificare i casi di interesse e di elaborare i dati a fini epidemiologici.

Gli studi osservazionali condotti in collaborazione con l'ISS hanno, inoltre, permesso di analizzare e meglio delineare le principali criticità legate all'uso dei preparati naturali in Italia.⁹

Conclusioni

La convinzione che i prodotti naturali siano sempre sicuri e benefici per la salute può portare il consumatore a utilizzarli senza precauzioni e a sottovalutare eventuali sintomi che si possono manifestare in concomitanza al loro uso.

L'ampliamento del mercato globale ha facilitato la commercializzazione di preparati derivati da specie vegetali non tradizionalmente presenti in Europa e la diffusione di prodotti illegali.

È, quindi, molto importante che sia i consumatori sia gli operatori sanitari siano sensibilizzati a segnalare eventuali effetti nocivi perché, allo stato attuale, il monitoraggio post marketing appare il miglior sistema per poterne valutare la sicurezza d'uso.

Il sistema di sorveglianza coordinato dall'ISS, in collaborazione con l'AIFA e il Ministero della Salute e i Centri antiveneni è in grado sia di monitorare gli eventi avversi sia di mettere in atto interventi correttivi o preventivi, anche urgenti, nel caso di prodotti contaminati o pericolosi.

Il riordino della normativa riguardante la preparazione e la vendita dei preparati a base di sostanze vegetali, stabilita dalle direttive promulgate dalla Comunità Europea, contribuirà a un uso più sicuro e appropriato dei "prodotti naturali", sia da parte dei consumatori sia degli operatori sanitari.

Paola Angela Moro

Centro Antiveneni di Milano, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Bibliografia

1. [Istituto nazionale di statistica \(ISTAT\). Le terapie non convenzionali in Italia, Anno 2005. 2007.](#)
2. [Eur J Clin Pharmacol 2002;58:61-4. CDI NS](#)
3. [European Medicines Agency](#)
4. [Life Sci 2006;78:2146-57. CDI NS](#)

5. N Engl J Med 2000;342:1686-92.

6. Urban Forestry & Urban Greening 2009;8:179-86.

7. WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems, 2004.

8. [Ministero della Salute, Agenzia italiana del farmaco \(AIFA\). Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari.](#)

9. XVIII Seminario Nazionale “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia ISS ISTISAN Congressi. 2009. 09(C14):15.



Rubrica Farmaci & Bambini

a cura di **Michele Gangemi**, Pediatra di famiglia, AUSL 20, Verona ed **Enrico Valletta**, UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

FANS, polmonite ed empiema: un confronto ancora aperto

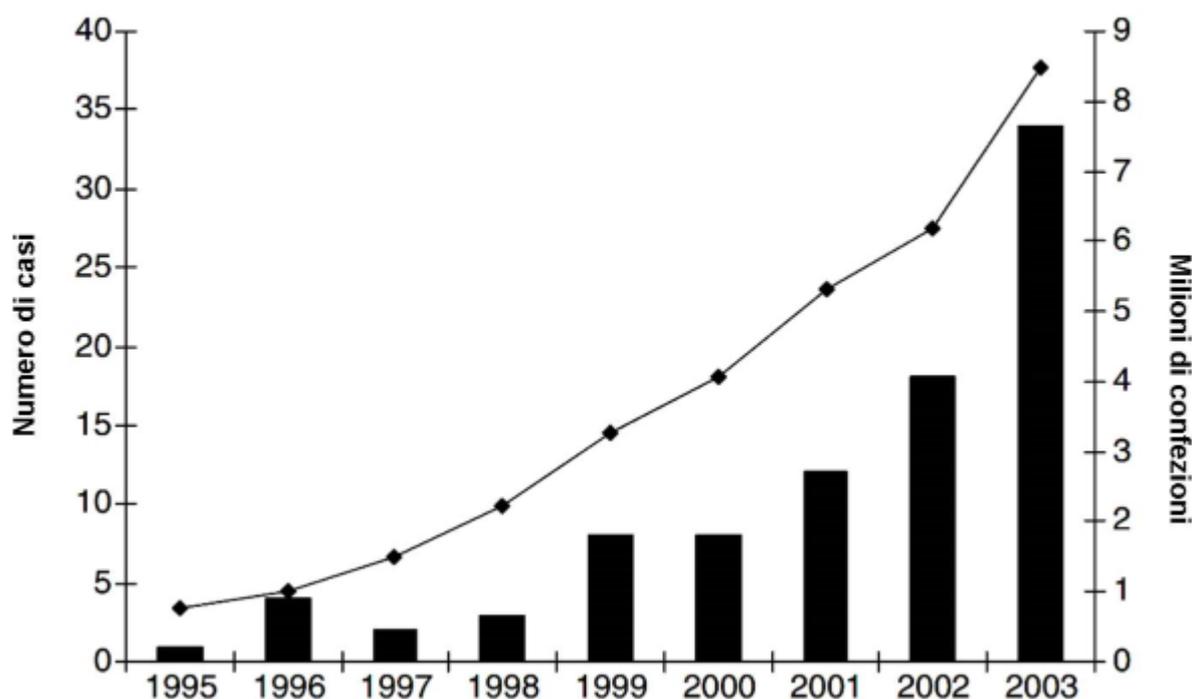
Negli ultimi vent'anni l'incremento in tutto il mondo dei casi di empiema pleurico e di polmoniti complicate in corso di infezione da *Streptococcus pneumoniae* ha suscitato grande attenzione epidemiologica e clinica.¹ Si è assistito, infatti, all'emergere di alcuni sierotipi particolarmente invasivi e/o patogeni – in particolare i sierotipi 1, 19A, 3, 14 e 7F – non contenuti nel comune vaccino eptavalente (PCV7) e inclusi successivamente nel vaccino 13-valente, integrato con ulteriori sierotipi nel 23-valente. Le cause di questo incremento non sono del tutto chiare. L'ipotesi di una progressiva selezione positiva esercitata dal PCV7 nei confronti di ceppi prima epidemiologicamente marginali è stata messa in dubbio dall'osservazione di un aumento delle forme invasive da sierotipo 1 già prima dell'introduzione del PCV7 in Spagna.² E' stata avanzata anche l'ipotesi che il crescente utilizzo dei FANS – e dell'ibuprofene in particolare – in corso di infezioni respiratorie o di polmoniti potrebbe favorire una maggiore invasività batterica e, quindi, lo sviluppo di empiema.³⁻⁷ La possibilità che l'ibuprofene influisse negativamente sul decorso di alcune infezioni batteriche era già stata indagata nel bambino, soprattutto in relazione al rischio di fascite necrotizzante da streptococco di gruppo A in corso di varicella (rischio relativo 4,9) o di zoster (rischio relativo 1,6) o, quantomeno, al rischio di infezioni invasive in corso di trattamento combinato con ibuprofene e paracetamolo.^{8,9}

E' del 2002 una delle prime segnalazioni che, partendo dall'evidenza di un forte incremento dell'incidenza di empiema tra i bambini ricoverati per polmonite, cercava di individuare alcuni fattori di rischio non esclusivamente microbiologici.³ Tra questi, una correlazione significativa con l'evoluzione in empiema si aveva per: pregressa varicella (odds ratio 14,0), ≥ 7 giorni di febbre prima del ricovero (odds ratio 6,4), età ≥ 3 anni (odds ratio 4,0), presenza di dolore toracico (odds ratio 2,0) e somministrazione a domicilio di ceftriaxone (odds ratio 3,3) o ibuprofene (odds ratio 4,0). L'interpretazione ragionevole di questi dati è che il ceftriaxone a basso dosaggio e in singola somministrazione intramuscolare e l'ibuprofene per il trattamento della febbre abbiano in certa misura mascherato l'evoluzione della polmonite ritardando la diagnosi e il trattamento dell'empiema. Più o meno alle stesse conclusioni giunge uno studio su soggetti adulti: chi aveva utilizzato FANS a domicilio aveva una più alta incidenza di empiema e ascesso polmonare (37,5% rispetto a 7%, odds ratio 8,1) e, se non era stato impiegato contemporaneamente l'antibiotico, un rischio maggiore (odds ratio 3,8) di malattia invasiva (batteriemia o empiema).⁶ Anche qui gli autori ipotizzano un'interferenza dei FANS nella compartimentalizzazione dell'infezione nelle sue fasi iniziali (modificazione della funzionalità dei neutrofili e dei macrofagi alveolari, alterazione dei processi infiammatori legati ai derivati dell'acido arachidonico) e un effetto "cosmetico" sullo stato di benessere che finirebbero con il ritardare il corretto inquadramento della complicanza. Osservazioni successive, sempre in ambito pediatrico, confermano una certa associazione tra l'utilizzo a domicilio dell'ibuprofene per il controllo della febbre e del malessere e la successiva evoluzione della polmonite in forme complicate.^{4,5} Quando si è isolato il patogeno responsabile, nel 50-70% dei casi si trattava di uno *Streptococcus pneumoniae* e, con minore frequenza, di altri

batteri tra cui streptococchi di gruppo A, *Staphylococcus aureus*, fusobatteri, virus o infezioni miste. Infine, un maggiore rischio di empiema (odds ratio 2,79) è stato segnalato anche in un recente studio multicentrico caso-controllo in bambini trattati con FANS in corso di virosi respiratoria acuta.¹⁰

Le evidenze di un ruolo causale dei FANS nelle forme complicate di polmonite non sono forti, ma meritano attenzione perché esiste un razionale sperimentale e farmacologico che attribuisce ai FANS un effetto deprimente su alcune importanti funzioni dei neutrofili (chemiotassi, adesione, aggregazione, degranolazione) e di inibizione della sintesi delle prostaglandine.⁸ Tutto questo porrebbe le basi per un relativo stato di immunosoppressione che favorirebbe l'invasività dei patogeni. Al contrario, la febbre innalza le difese immunitarie e riduce la replicazione di virus e batteri e molti sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* sono termosensibili e non sopravvivono a temperature attorno a 40-41 °C. Ruolo e trattamento della febbre nel bambino sono ancora oggi oggetto di interessanti riflessioni.¹¹ I possibili bias di osservazione sono comunque molteplici in tutti gli studi riportati e riguardano i tempi e il dosaggio di somministrazione dei FANS, il concomitante impiego a domicilio di antibiotici di tipo e a dosi diverse, i tempi e i criteri diagnostici utilizzati per rilevare le complicanze e, infine, il tipo (o eventuale sierotipo) del patogeno individuato. L'evidente correlazione tra incremento delle vendite di formulazioni pediatriche di ibuprofene e casi di polmonite complicata riportata in Francia (vedi figura) è piuttosto suggestiva anche se non necessariamente causale.⁴

Figura. Andamento delle vendite di confezioni pediatriche di ibuprofene e numero di casi di polmonite complicata (Isère, Francia) (modificato da rif. 4)





Michele Gangemi¹, Enrico Valletta²

¹ Pediatra di famiglia, AUSL 20, Verona

² UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Bibliografia

1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:879-910 CDI ■■■
2. Clin Microbiol Infect 2011;17:1441-4 CDI ■□□
3. Clin Infect Dis 2002;34:434-40 CDI NS
4. Acta Paediatr 2010;99:861-6 CDI □□□
5. Pediatr Pulmonol 2015;50:721-6 CDI ■□□
6. Chest 2011;139:387-94 CDI □□□
7. BMJ Case Rep 2013;DOI:10.1136/bcr-2013-200544
8. Br J Clin Pharmacol 2007;65:203-9
9. Pediatrics 2001;107:1108-15 CDI NS
10. J Pediatr 2016;175:47-53
11. Arch Dis Child 2015;100:818-20 CDI □□□



Inibitori del TNF alfa: biosimilari ok

I biosimilari degli inibitori del TNF alfa hanno caratteristiche del tutto rassicuranti, non solo in termini di bioequivalenza, ma anche di sicurezza. Lo suggerisce una revisione sistematica condotta presso la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health di Baltimora sulla base di 19 studi (8 randomizzati e controllati di fase I, dei quali 7 su volontari sani; 5 randomizzati e controllati di fase III su pazienti con artrite reumatoide; 6 osservazionali su pazienti con artrite reumatoide o con malattia infiammatoria cronica intestinale). I dati disponibili hanno permesso di effettuare il confronto tra infliximab, etanercept o adalimumab e i relativi biosimilari.

Gli studi di fase I hanno accertato che la biodisponibilità dei farmaci biosimilari si collocava entro i limiti previsti (80-125% rispetto ai farmaci di marca).

Dagli studi di fase III è emersa un'efficacia clinica e un profilo di sicurezza simile tra farmaci di marca e biosimilari. In particolare gli eventi avversi erano lievi-moderati, anche in caso di passaggio da un farmaco di marca a un biosimilare (il cosiddetto switch).

Fenomeni di cross-reattività, peraltro attesi, sono stati descritti in 2 dei 4 studi di coorte nei quali è stato effettuato lo switch.

In conclusione la revisione indica l'efficacia dei biosimilari e l'intecambiabilità dei biosimilari con i farmaci inibitori del TNF brand, anche se non possono essere esclusi dei bias, legati alla ridotta numerosità degli studi, e alla mancanza di studi pubblicati per alcuni biosimilari

I farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità importante che si sta ritagliando spazi prescrittivi sempre più ampi, visti i prezzi di gran lunga inferiori a quelli dei farmaci di marca.

1. **Chingcuanco F, Segal J, et al. Bioequivalence of biosimilar Tumor Necrosis Factor-alpha inhibitors compared with their reference biologics: a systematic review. Ann Intern Med CDI** □□□

Le vie biliari soffrono le incretine

Un'indagine effettuata incrociando l'archivio britannico della medicina di base (United Kingdom Clinical Practice Research Datalink, 8% degli assistiti nel Regno Unito) e i dati di ricovero ospedaliero (Hospital Episodes Statistics) ha verificato l'associazione tra uso di inibitori del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1), le incretine, o di inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), le gliptine, la cui azione porta a un aumento dei livelli circolanti delle incretine stesse, con l'incidenza di patologie della colecisti e delle vie biliari.

L'analisi si riferisce a 71.369 pazienti sopra i 18 anni di età che hanno iniziato la terapia per il diabete di tipo 2 nel periodo gennaio 2007-marzo 2014. A un follow up di 227.994 anni-persona, il tasso di ricoveri per malattie biliari è risultato di 3,7 per 1.000 anni-persona (limiti di confidenza al 95% da 3,5 a 4). L'uso delle incretine comportava un aumento del rischio di questi eventi negativi (6,1 rispetto a 3,3 per 1.000 anni-persona; hazard ratio 1,79, limiti di confidenza al 95% da 1,21 a 2,67), che non si osservava invece con le gliptine (3,6 rispetto a 3,3 eventi per 1.000 anni-persona; hazard ratio 0,99, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 1,32). Un'analisi secondaria ha, in aggiunta, stabilito che con le incretine aumentava in misura significativa anche la probabilità di colecistectomia (hazard ratio 2,08, limiti di confidenza al 95% da 1,08 a 4,02).

Il sospetto emerso dalla pratica clinica di un nesso tra disturbi delle vie biliari e impiego di incretine viene confermato. E' importante tenere conto di questo svantaggio potenziale al momento della prescrizione, verificando la presenza o la predisposizione a tali disturbi su base individuale.



1. Faillie J, Yu O, et al. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* **CDI** □□□

Acido acetilsalicilico sicuro nell'abortività ripetuta

Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, denominato Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction (EAGeR), condotto in 4 centri accademici statunitensi, si è dedicato alla valutazione dell'impatto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi (81 mg) in epoca preconcezionale sugli esiti della gravidanza.

Una sua recente sottoanalisi ha seguito 1.228 donne di 18-40 anni con storia di aborto spontaneo in cerca di una nuova gravidanza per un periodo corrispondente a 6 cicli mestruali o fino al concepimento. Nel gruppo di trattamento (n=615) e nel gruppo con placebo (n=613) si è registrata la stessa frequenza degli eventi avversi che generalmente si considerano riconducibili al farmaco (74% rispetto a 73%, p=0,65) e di visite d'urgenza 17% rispetto a 16%, p=0,76). Tra le complicanze materne solo i sanguinamenti vaginali prevalevano nelle donne in terapia con l'acido acetilsalicilico (22% rispetto a 17%, p=0,02). Gli eventi avversi neonatali (natimortalità, morte neonatale e difetti congeniti) si distribuivano equamente tra i due bracci dello studio.

L'assunzione di acido acetilsalicilico a basse dosi è sicura rispetto agli esiti fetali, neonatali e materni.

1. Ahrens KA, Silver RM, et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol* 2016;127:689-98. **CDI** □□□

Interazioni clinicamente rilevanti di erlotinib

La biodisponibilità dell'erlotinib è in relazione inversa con il pH gastrico e, in particolare, si riduce, nel corso di un trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica proprio a causa dell'aumento del pH. Partendo da questa nozione, uno studio olandese di farmacocinetica ha esplorato le potenzialità di bevande effervescenti alla cola – tra i prodotti alimentari più acidi, con un pH di circa 2,5 ben più alto di quello dell'aceto (2,9) e simile a quello del succo di limone (2,4) – nel contrastare questa interazione sfavorevole.

A questo scopo, in un gruppo di 28 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, l'assorbimento del farmaco è stato valutato al 7° e al 14° giorno di trattamento secondo un disegno cross over che prevedeva l'associazione o meno a esomeprazolo di bevande alla cola o di acqua.

Analizzando i risultati delle diverse combinazioni sperimentali è emerso che nei pazienti in trattamento con erlotinib più esomeprazolo l'introduzione delle bevande alla cola migliorava del 39% (variabilità da -12% a 136%, p=0,004) l'area sotto la curva che esprimeva l'assorbimento nelle prime 12 ore dopo l'assunzione (AUC_{0-12h}). In assenza di terapia con l'inibitore della pompa protonica, la bevanda aumentava di poco questo parametro (9%, variabilità da -10% a 30%, p=0,03). Dallo studio sembra che basti qualche bicchiere di bevanda alla cola per garantire l'adeguata biodisponibilità di un farmaco come l'erlotinib che, somministrato per bocca, si è mostrato efficace per il controllo di neoplasie particolarmente aggressive, come quelle del polmone o del pancreas. Per una volta, al consumo di bibite dolci gasate, annoverato tra le abitudini alimentari non corrette, è riconosciuto un contributo di salute favorevole.

1. van Leeuwen RW, Peric R, et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1309-14. **CDI** ■□□



I rischi dei farmaci antiobesità

Una revisione statunitense analizza i 5 farmaci autorizzati dalla FDA per il trattamento dell'obesità (orlistat, lorcaserina, naltrexone-bupropione, fentermina-topiramato, liraglutide) in termini di rapporto rischi/benefici. Dai 28 studi clinici randomizzati (29.018 pazienti coinvolti, età mediana 46 anni, 74% donne, BMI mediano 36,1 kg/m²) risulta che il rischio maggiore di abbandono del trattamento per eventi avversi nel corso del primo anno di trattamento si verifica con la liraglutide (odds ratio 2,95, limiti di confidenza al 95% da 2,11 a 4,23) e l'associazione naltrexone-bupropione (odds ratio 2,64, limiti di confidenza al 95% da 2,1 a 3,35). Dai dati disponibili non è però stato possibile discriminare gli eventi avversi gravi rispetto alla totalità degli eventi.

Ciò a fronte di un'efficacia nella riduzione del peso corporeo con tutti i farmaci, valutata sia come riduzione del 5% rispetto al peso iniziale, sia come decremento assoluto. Rispetto al placebo lo scarto è stato di -8,8 kg (limiti di confidenza al 95% da -10,2 a -7,42 kg) con l'associazione fentermina-topiramato, di -5,3 kg (limiti di confidenza al 95% da -6,06 a -4,52 kg) con liraglutide, di -5 kg (limiti di confidenza al 95% da -5,94 a -3,96 kg) con l'associazione naltrexone-bupropione, di -3,2 kg (limiti di confidenza al 95% da -3,97 a -2,46 kg) con lorcaserina e di -2,6 kg (limiti di confidenza al 95% da -3,04 a -2,16 kg) con orlistat.

Anche se non è stato effettuato il confronto testa a testa tra i vari farmaci, l'impressione è che una maggiore efficacia si associ anche a un maggiore probabilità di eventi avversi. Come sempre, la scelta del trattamento deve prendere in considerazione il bilancio rischi/benefici su base individuale.

1. **Khera R, Murad MH, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;315:2424-34. CDI** □□□

L'ipoacusia non è colpa del diuretico

Un'analisi prospettica basata sui dati raccolti dal Nurses' Health Study I esclude che il frequente riscontro di ipoacusia nella popolazione generale riconosca come concausa l'impiego dei diuretici, tra i quali i tiazidici e la furosemide, che erano stati chiamati in causa al riguardo. I ricercatori del Brigham and Women's Hospital e dell'Harvard Medical School di Boston hanno verificato la loro ipotesi su 54.721 donne che al momento dell'arruolamento, avvenuto nel 1994, avevano un'età media di 57,9 anni e nel 30,8% dei casi riferivano una storia di ipertensione. Le hanno poi seguite fino al 2012, raccogliendo informazioni sull'ipertensione, il trattamento con diuretici tiazidici e furosemide, l'ipoacusia di nuova insorgenza (esito primario, autoriferito).

Dopo un follow up di 774.096 anni-persona si sono registrati 19.296 casi di compromissione dell'udito corrispondenti a un tasso di incidenza di 25 casi per 1.000 anni-persona.

L'analisi multivariata ha mostrato che solo la presenza di elevati livelli pressori era una variabile indipendente per il rischio di ipoacusia (rischio relativo 1,04, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,07). Invece, considerando il sottogruppo di donne ipertese, non si osservava alcuna differenza nel rischio di ipoacusia tra quelle che non assumevano farmaci per la pressione e quelle trattate con diuretici tiazidici (rischio relativo 1,07, limiti di confidenza al 95% da 0,99 a 1,16) o con furosemide (rischio relativo 0,91, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 1,09).

Questo studio, condotto su un campione ampio e con metodologia rigorosa, permette di discernere la relazione tra ipoacusia e la presenza di ipertensione e uso di diuretici, entrambi fattori piuttosto diffusi nella popolazione generale. L'indagine è stata condotta in un campione femminile, ma non ci sono ragionevoli motivi per pensare che le conclusioni siano valide per tutta la popolazione.



1. Lin BM, Curhan SG, et al. Hypertension, diuretic use, and risk of hearing loss. *Am J Med* 2016; 129:416-22. **CDI** □□□

Niente statine nella cardiocirurgia

Secondo lo studio STICS (Statin Therapy in Cardiac Surgery), la somministrazione di una statina in occasione di un intervento di cardiocirurgia non solo è priva di qualsiasi effetto cardioprotettivo, ma aumenta il rischio di insufficienza renale acuta.

I ricercatori hanno assegnato 1.922 pazienti candidati all'operazione (nell'87% dei casi un bypass aortocoronarico, nel 10% una sostituzione della valvola aortica) alla somministrazione perioperatoria di rosuvastatina (20 mg al giorno) o al placebo.

Nel gruppo di intervento si è osservato un aumento statisticamente significativo dei casi di insufficienza renale acuta (24,7% rispetto a 19,3%, differenza 5,4%, $p=0,005$). Si trattava nella maggior parte di forme lievi (stadio 1, secondo la classificazione AKI: 21% rispetto a 17,5%, $p=0,047$). Si riscontrava comunque un incremento, complessivamente pari all'1,8% ($p=0,02$), dei casi in stadio più avanzato (stadio 2: 2,3% rispetto a 1%, $p=0,04$; stadio 3: 1,4% rispetto a 0,8%, $p=0,28$).

Anche i livelli di creatinemia erano più elevati nel gruppo con rosuvastatina, sia in seconda giornata post intervento (1,02 rispetto a 0,99 mg/dl, $p=0,007$) sia in quinta giornata (0,87 rispetto a 0,83 mg/dl, $p=0,001$).

Peraltro, a fronte del prevedibile effetto di riduzione dei livelli di colesterolo LDL ($p<0,001$), la statina non ha modificato la frequenza di fibrillazione atriale (odds ratio 1,04, limiti di confidenza al 95% da 0,84 a 1,3, $p=0,72$) e la concentrazione plasmatica di troponina I (differenza 1%, limiti di confidenza al 95% da -9 a 13, $p=0,8$), esiti primari valutati nei 5 giorni successivi all'intervento.

Questo studio mette in dubbio la sicurezza e l'efficacia della somministrazione perioperatoria di statine nella chirurgia cardiaca, smentendo una precedente metanalisi con limiti metodologici (studi di dimensione ridotta).

1. Zheng Z, Jayaram R, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744-53. **CDI** ■□□

Contraccettivi e variabilità del rischio tromboembolico

Il rischio di eventi avversi con i contraccettivi ormonali per bocca dipende dalla diversa composizione in estrogeni e progestinici. Sono queste le conclusioni di uno studio osservazionale francese su scala nazionale che ha coinvolto 4.945.088 donne tra i 15 e i 49 anni di età, che tra luglio 2010 e settembre 2012 avevano ricevuto almeno una prescrizione di contraccettivo per bocca e non avevano mai avuto un ricovero per tromboembolia, ictus ischemico o infarto del miocardio. In tutto nel follow-up sono stati registrati 1.800 casi di embolia polmonare, 1.046 casi di ictus ischemico e 407 di infarto miocardico.

A parità di dose di estrogeni, desogestrel o gestodene comportavano un rischio maggiore di tromboembolia polmonare (rischio relativo per il desogestrel 2,16, limiti di confidenza al 95% da 1,93 a 2,41; rischio relativo per il gestodene 1,63, limiti di confidenza al 95% da 1,34 a 1,97), ma non di tromboembolia arteriosa, rispetto al levonorgestrel.

A parità di dose di progestinici, una dose di etinilestradiolo di 20 µg si associava a un rischio minore di embolia polmonare (rischio relativo 0,75, limiti di confidenza al 95% da 0,67 a 0,85), ictus ischemico (rischio relativo 0,82, limiti di confidenza al 95% da 0,7 a 0,96) e infarto del miocardio (rischio relativo 0,56, limiti di confidenza al 95% da 0,39 a 0,79) rispetto a una dose di 30-40 µg.

La molteplicità di contraccettivi estroprogestinici suscita da anni interrogativi circa l'associazione



e/o il dosaggio di ormoni che garantiscano il minimo rischio di eventi tromboembolici. L'associazione di levonorgestrel con 20 µg di estrogeni sembra essere quella con un rischio globalmente minore di embolia polmonare o tromboembolismo arterioso.

1. Weill A, Dalichamp M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016 May 10;353:i2002. doi: 10.1136/bmj.i2002. **CDI** □□□

Cardiotossicità da trastuzumab

Ricercatori dell'Università di Toronto, in Canada, sono partiti dalla considerazione che nel mondo reale le pazienti giovani con cancro della mammella ricevono una chemioterapia più aggressiva in virtù della maggiore aspettativa di vita teorica e si sono interrogati sul rischio di cardiotossicità associato ai diversi schemi chemioterapici.

A questo scopo hanno revisionato i dati provenienti da 14 centri oncologi dell'Ontario relativi a 18.450 donne (età media 54 anni, per il 79% inferiore a 65 anni) con cancro della mammella in stadio I-III. Questo ampio gruppo di pazienti aveva ricevuto quattro diversi schemi di chemioterapia: schemi a base di antracicline senza trastuzumab (54,8% dei casi), schemi senza antracicline e con trastuzumab (4,5%), schemi sequenziali a base di antracicline seguite da trastuzumab (17,5%), schemi senza antracicline e senza trastuzumab (23,2%).

L'incidenza cumulativa a 3 anni di eventi cardiovascolari (esito primario composto di accesso in ospedale o al Pronto Soccorso per scompenso cardiaco, diagnosi ambulatoriale di scompenso cardiaco congestizio, morte per cause cardiovascolari) è stata del 3,08% (limiti di confidenza al 95% da 2,81% a 3,36%) nelle pazienti e dello 0,96% (limiti di confidenza al 95% da 0,89% a 1,04%) in un gruppo di controllo (n=92.700) di donne dell'Ontario appaiate per età.

Prendendo come riferimento gli schemi chemioterapici senza antracicline e senza trastuzumab e considerando l'esito composito, il rischio più elevato di cardiotossicità si è osservato con gli schemi a base di trastuzumab senza antracicline (hazard ratio 1,76, limiti di confidenza al 95% da 1,19 a 2,6) e con gli schemi sequenziali (hazard ratio 3,96, limiti di confidenza al 95% da 3,01 a 5,22). Adottando come esito unicamente gli accessi in ospedale o al Pronto Soccorso per scompenso cardiaco, l'aumento del rischio risultava significativo solo con la chemioterapia sequenziale (hazard ratio 1,86, limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 3,22).

Questo studio, anche se con un disegno retrospettivo, ha il merito di avere analizzato la cardiotossicità associata alla chemioterapia in un campione di donne rappresentativo, quanto all'età, della popolazione trattata nella pratica clinica. I dati individuano un aumento del rischio di questo evento avverso con gli schemi terapeutici che comprendono il trastuzumab, compresi quelli che escludono un'antraciclina.

1. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, et al. Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34:2239-46. **CDI** □□□

Allergia al clopidogrel

Da un reparto di dermatologia statunitense giunge la segnalazione di una reazione cutanea bollosa sistemica al clopidogrel.

L'evento avverso si è verificato in una donna sulla quarantina ad alto rischio cardiovascolare (ipertesa, dislipidemica e forte fumatrice), con storia ventennale di lupus eritematoso e recente di



infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST. Dopo l'impianto di uno stent medicato era stata impostata la terapia antiaggregante con clopidogrel, ma al quinto giorno è comparsa a livello del polpaccio destro una placca violacea con una bolla al centro, seguita da lesioni simili a livello del tronco e delle estremità. La biopsia ha mostrato necrosi dei cheratinociti, dissoluzione dello strato basale con infiltrazione di linfociti e rari eosinofili.

Il quadro clinico generale era silente con assenza di febbre e normalità degli esami ematochimici di routine.

L'eruzione è stata trattata con prednisone per via sistemica, dose di attacco 30 mg 2 volte al giorno per 5 giorni, scalando successivamente nell'arco di 3 settimane. Si è ottenuta la completa risoluzione e non si sono verificate recidive.

Si stima che un'allergia cutanea al clopidogrel si manifesti nel 6% dei pazienti in terapia antiaggregante, ma che la eventuale sospensione del farmaco nei primi 30 giorni dopo lo stent determini una restenosi, a volte fatale, nel 25% dei casi. A detta degli autori, questi dati suggeriscono che sia appropriato continuare il trattamento anche in presenza dell'evento avverso, data la possibilità di controllarlo con farmaci.

1. **Fett N. Management of antiplatelet allergy after cardiac stenting. JAMA Dermatol 2016; DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.1983. CDI** □□□