

FOCUS

farmacovigilanza

► GENNAIO 2012 ◀



Un sogno per il futuro

Michael D Rawlins

Chairman, National Institute for Health and Clinical Excellence, Londra

Il sogno dei farmacologi clinici è di avere il paziente giusto, da trattare con il farmaco giusto e alla giusta dose. Finora questa aspirazione è stata realizzata solo in minima parte. I medici per esempio selezionano l'antibiotico adeguato sulla base della sensibilità dei microrganismi isolati oppure conducono la terapia con warfarin con una ragionevole sicurezza monitorando la risposta anticoagulante del singolo paziente. O ancora per i farmaci escreti per via renale come la digossina, semplici test di funzionalità renale possono consentire la modulazione del dosaggio per evitarne la tossicità. Allo stesso modo la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco durante il trattamento può in alcuni casi evitare il sovradosaggio (overdose).

Ma i notevoli avanzamenti della genomica realizzati negli ultimi 15 anni fanno prevedere la comparsa di una medicina veramente personalizzata, offrendo la promessa di riuscire a prevenire le reazioni avverse da farmaco.

Il metabolismo dei farmaci

Molti farmaci sono metabolizzati a metaboliti inattivi che poi vengono eliminati per via renale. Ci sono oltre 30 famiglie di enzimi deputati alla metabolizzazione dei farmaci nell'uomo e praticamente tutti hanno varianti genetiche che producono modifiche funzionali nelle proteine codificate.^{1,2}

Le mutazioni nel gene che codifica l'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMP) riducono la sua attività ed espongono i pazienti alla tossicità da farmaci come risultato di una loro eccessiva concentrazione plasmatica e tissutale.² In questo caso i medici dovrebbero valutare l'attività della TPMP prima di iniziare un trattamento con tioguanina, mercaptopurina e azatioprina. Allo stesso modo le mutazioni nel gene che codifica la UDP glucuronosiltransferasi 1A1 (*UGT1A1*) rallentano il metabolismo di alcuni farmaci sottoposti a glucuronidazione. Di conseguenza i medici dovrebbero valutare l'attività dell'*UGT1A1* prima di iniziare un trattamento con irinotecan e nilotinib.

C'è molto interesse nell'applicazione della farmacogenomica per controllare la terapia con warfarin. Il warfarin è metabolizzato soprattutto dall'enzima CYP2C9 del citocromo P-450. Due alleli comuni (il CYP2C9*2 e il CYP2C9*3) hanno un'attività enzimatica ridotta rispetto al *wild-type* (CYP2C9*1). I pazienti con una o due di queste varianti alleliche richiedono pertanto dosaggi più bassi di warfarin e sono a maggior rischio di sanguinamento rispetto ai pazienti omozigoti per CYP2C9*1. In ogni caso gli effetti anticoagulanti del warfarin sono controllati anche dall'attività della subunità 1 del complesso vitamina K epossido reductasi (*VKORC1*) che considerata insieme all'attività di CYP2C9 giustifica per il 30-40% le variazioni richieste nella dose di warfarin.

Nonostante alcuni consiglino l'uso delle tecniche di farmacogenomica nel controllo della terapia con warfarin ci sono almeno tre problemi. Il primo è che anche quando si prendano in considerazione le attività di CYP2C9 e di *VKORC1*, i dosaggi terapeutici di warfarin variano comunque di quattro volte tra i vari soggetti, per cui la farmacogenomica non elimina la necessità di un controllo regolare della terapia anticoagulante. In secondo luogo altri enzimi sono coinvolti nel controllo dell'attività del warfarin e nella sicurezza del dosaggio, soprattutto il CYP4F2. Infine gli effetti ambientali possono influenzare l'attività del warfarin. Questi includono soprattutto l'introduzione di vitamina K e l'alcol.

I problemi che riguardano l'uso delle tecniche di farmacogenomica per garantire una dose sicura ed efficace di warfarin sono simili per molti altri farmaci che vengono eliminati soprattutto col metabolismo. In particolare, come accade per il warfarin, molti farmaci sono metabolizzati da due o più vie enzimatiche, tanto che il tentativo di controllarle è impraticabile di routine.

Le reazioni avverse da farmaco idiosincrasiche

Molte reazioni avverse da farmaco sono idiosincrasiche e non hanno una ovvia relazione con le proprietà dei prodotti farmacologici implicati.³ Gli esempi includono la tromboembolia venosa con i contraccettivi orali, le reazioni anafilattiche e i rash cutanei così come molte forme di danno epatico indotto da farmaci. Sono in corso ricerche per gettare luce sui meccanismi sottostanti e indicare possibili approcci preventivi. Circa il 5% dei caucasici ha una mutazione (la mutazione di Leiden) nel gene che codifica il fattore V della coagulazione. Le donne con il fattore V di Leiden hanno un aumento del rischio di tromboembolia venosa se usano contraccettivi orali (28,5/10.000 anni-donna) rispetto alle donne che prendono contraccettivi orali e non hanno la mutazione di Leiden (3,8/10.000 anni-donna). Secondo alcuni, perciò, si dovrebbe consigliare alle donne che ini-

Sommario

- 2 Una rete per le reazioni avverse dermatologiche in Lombardia
- 3 Il paracetamolo: farmaco da non dimenticare
- 4 Di nuovo su FANS e rischio cardiovascolare
- 5 Tutto quello che occorre sapere sui farmaci biologici in gravidanza
- 7 Quando il tè verde maltratta il fegato



Il progetto REACT-Lombardia allarga gli orizzonti

Costruire una rete specifica per gli eventi avversi da farmaci dermatologici: è quanto propone il progetto REACT-Lombardia che promette grandi risultati

Nel 2009 la regione Lombardia (con delibera n. VIII/007442), utilizzando i finanziamenti dell'AIFA per le iniziative di farmacovigilanza regionale, ha promosso un progetto dedicato alla *Rilevazione di gravi eventi dermatologici attribuibili a farmaci*.

Si tratta del progetto REACT-Lombardia, un progetto di farmacovigilanza attiva nel campo della dermatologia, il cui coordinamento deriva dalla collaborazione tra il Centro di farmacovigilanza della regione Lombardia e il Centro Studi GISED (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Dermatologia) con sede presso il Presidio Ospedaliero Matteo Rota di Bergamo.

Il Centro Studi GISED, diretto da Luigi Naldi, si occupa da lungo tempo di ricerca in campo epidemiologico, collaborando a numerosi studi a livello internazionale e nazionale. In particolare ha preso parte agli studi SCAR, EuroSCAR e RegiSCAR, dedicati proprio alle gravi reazioni dermatologiche da farmaco, e rappresenta un centro di riferimento per la documentazione e l'informazione sulle reazioni dermatologiche gravi da farmaco.

Forte di questa esperienza il progetto, dopo due anni di attività, è riuscito a coinvolgere ben 22 centri ospedalieri localizzati in dieci province della Lombardia.

Le reazioni considerate nel progetto sono rare, ma con sintomi particolarmente gravi: sindrome di Stevens-Johnson

(SJS), necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell (TEN), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

La sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono caratterizzate da un esordio acuto spesso febbrile con comparsa di un esantema diffuso, seguito da lesioni bollose con distacco dermo-epidermico e lesioni mucose. Tali manifestazioni non vanno confuse con quelle dell'eritema polimorfo caratterizzato da lesioni acroposte a coccarda. Le lesioni cutanee nella sindrome di Stevens-Johnson e nella necrolisi epidermica tossica possono evolversi rapidamente e complicarsi con interessamento d'organo a livello dell'apparato digerente, respiratorio e oculare. Se l'interessamento cutaneo è inferiore al 10% si parla di sindrome di Stevens-Johnson, con interessamento superiore al 30% si è in presenza di necrolisi epidermica tossica. Quadri di distacco intermedio prefigurano una sindrome definita "overlap syndrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica".

La pustolosi esantematica acuta generalizzata è una reazione a esordio acuto che si manifesta con eritema diffuso a livello delle aree di piega e del viso, pustole non follicolari, bruciore e prurito diffuso, febbre e neutrofilia. Si può avere confluenza delle pustole con distacco di larghi strati superficiali dell'epidermide.

La reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici si manifesta con lesioni cutanee polimorfe e variabili quali esantema maculo-papuloso persistente o dermatite esfoliativa. Possono associarsi febbre, linfadenopatia, anomalie ematologiche, con coinvolgimento di altri organi, men-

tre rare sono le lesioni a livello delle mucose.

Oltre a essere un registro regionale per la raccolta di dati, REACT è soprattutto un *network*, una rete che collega i presidi ospedalieri coinvolti, permettendo scambi di informazioni e segnalazioni di casi particolarmente gravi.

I malati con gravi reazioni cutanee da farmaco sviluppano un'insufficienza cutanea acuta che può rendere necessario un trattamento intensivo. In presenza di distacco dermo-epidermico il paziente è in condizioni molto simili a quelle di un grande ustionato e si rende necessario l'invio a un centro di riferimento come è l'Unità di chirurgia plastica e centro grandi ustionati dell'Ospedale Niguarda di Milano.

Importante nell'ambito della rete è la figura del monitor. Questi stimola le segnalazioni attraverso contatti periodici con i centri e dopo ogni segnalazione si reca presso il centro dermatologico che ha fatto la segnalazione raccogliendo tutti i dati utili all'inquadramento clinico del problema e all'individuazione dei farmaci responsabili. Dopo avere ottenuto il consenso informato del paziente, vengono raccolte informazioni in modo standardizzato durante una prima visita che segue la segnalazione, con dati relativi alla sintomatologia conseguente all'assunzione del farmaco, al tipo di lesioni cutanee e delle mucose, alla storia patologica del paziente e alla storia farmacologica relativa alle quattro settimane precedenti la reazione. Successivamente viene raccolta una seconda serie di informazioni dopo otto settimane dalla segnalazione della reazione avversa da farmaco.

E' importante sapere che tipo di farmaci sono stati usati prima dell'inizio della reazione, riassumere la storia clinica,

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

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



raccogliere una documentazione fotografica delle lesioni cutanee, seguendo il paziente fino alla dimissione. I pazienti vengo poi contattati dopo un anno per l'analisi della situazione successiva e soprattutto per individuare eventuali sequele, situazione abbastanza frequente in queste reazioni.

Alla data del 5 dicembre 2011 sono stati segnalati 49 casi: 7 casi di necrolisi epidermica tossica, 33 casi di sindrome di Stevens-Johnson, 6 casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata e 3 di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (oltre a un caso che non è stato classificato).

Complessivamente l'incidenza, nella popolazione lombarda per sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica risulta pari a un caso per milione di abitanti per anno. Il farmaco più spesso considerato responsabile è l'allopurinolo.

Il confronto tra i dati di mortalità ospedaliera del progetto RegisSCAR, 86

decessi su 369 pazienti, e del progetto REACT, 6 decessi su 49 pazienti, mostra una minore mortalità nell'ambito della rete REACT in relazione, a nostro parere, al lavoro in rete svolto a livello regionale.

Purtroppo, nonostante le soddisfacenti segnalazioni di necrolisi epidermica tossica e di sindrome di Stevens-Johnson, è stata notata una scarsa sensibilità per quanto riguarda le segnalazioni di pustolosi esantematica acuta generalizzata e di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici. Una possibile ragione riguarda la difficoltà diagnostica di tali reazioni, la cui conoscenza andrebbe migliorata. Per questa ragione dovrebbe essere intensificato il monitoraggio di tali reazioni.

Tra gli obiettivi del progetto REACT fondamentale è la comunicazione tra i centri e l'informazione rivolta a medici e personale sanitario, pazienti e familiari e al pubblico in generale attraverso differenti eventi formativi (mee-

ting annuali e convegni) e soprattutto attraverso il sito Internet del progetto: www.react-lombardia.net.

Il progetto React-Lombardia è un esempio di gestione coordinata delle reazioni cutanee gravi da farmaci e nello stesso tempo vuole essere un ponte teso ad ampliare la rete delle strutture ospedaliere, con l'intento di coinvolgere in un futuro prossimo anche le altre regioni italiane in una rete di farmacovigilanza nazionale che faccia tesoro delle esperienze italiane e internazionali degli studi EuroSCAR e RegisSCAR.

Luigi Naldi, Chiara Gamba e Giovanna Rao

Centro Studi GISED, Presidio Ospedaliero
Matteo Rota, Bergamo

Jan Schroeder
Servizio di Allergologia e Immunologia
Clinica, Ospedale Ca' Granda Niguarda,
Milano

Antonella Citterio

Centro Grandi Ustionati, Ospedale
Ca' Granda Niguarda, Milano

In difesa del paracetamolo

I rischi della comunicazione al grande pubblico: quando l'informazione può aumentare gli eventi avversi

Poco prima di Natale su *Repubblica Salute* è stato pubblicato un articolo dal titolo "Paracetamolo, quanti problemi. Scienziati a caccia del sostituto".¹ L'articolo ha come spunto un lavoro pubblicato su *Nature Communications*² nel quale un gruppo di ricercatori ha scoperto, con un lavoro sperimentale sui topi, che l'effetto analgesico del paracetamolo è legato all'attivazione di una proteina chiamata TRPA1 (Transient Receptor Potential cation channel, subfamily A, member 1) che si trova sulla superficie delle cellule nervose. Secondo gli autori dell'articolo questa scoperta apre la strada per la sostituzione del paracetamolo con nuove molecole che abbiano "lo stesso effetto benefico, ma nessuna controindicazione tossica". Il paracetamolo infatti "è tossico su fegato, reni e midollo osseo, in caso di sovradosaggio, ed è già finito sotto il mirino del-

l'accusa per scatenare nei bambini sotto i 15 mesi di vita asma e allergie".^{3,4} Pur comprendendo la necessità giornalistica di far risaltare studi certamente interessanti come quello in questione, riteniamo dannoso mettere in cattiva luce un farmaco come il paracetamolo, principio attivo con un buon profilo rischio-beneficio e di prima scelta in moltissime situazioni.

E' certamente possibile e auspicabile che in futuro possano essere disponibili farmaci analgesici con nuovi meccanismi d'azione, ma non va dimenticato che tra la scoperta di un nuovo recettore e la messa in commercio di un farmaco a esso correlato passano molti anni. Il nuovo farmaco dovrà comunque dimostrare la bontà del suo profilo beneficio/rischio nella pratica medica, ricordando che non esistono farmaci che siano esenti da effetti avversi e che i nuovi farmaci sono da questo punto di vista certamente più "pericolosi" dei vecchi, proprio perché meno conosciuti.

Il paracetamolo è usato da milioni di persone, bambini inclusi. Il problema più rilevante, quello della epatotossicità, ha alla base un meccanismo ben

noto e dose-dipendente: non vanno superati i 4 grammi al giorno nell'adulto e i 75 mg/kg/die nel bambino.⁵ L'epatotossicità da sovradosaggio di paracetamolo è una condizione importante soprattutto nei paesi dove questo farmaco è liberamente acquistabile nei supermercati e sfugge al controllo del medico o del farmacista. Mettere in cattiva luce un farmaco come questo può contribuire a spostare il consumo su farmaci più pericolosi. Un esempio viene dalla pediatria dove negli ultimi anni l'utilizzo dell'ibuprofene come antipiretico al posto del paracetamolo ha causato un incremento di gravi reazioni gastrointestinali.⁶

Bibliografia

1. http://www.repubblica.it/salute/2011/12/20/news/paracetamolo_addio-26947155/index.html?ref=search
2. *Nat Commun* 2011;2:DOI:10.1038/ncomms1559.
3. *Clin Exp All* 2011;41:399-406. **CDI NS**
4. *Focus Farmacovigilanza* 2008;14(54):2.
5. Schema posologico Tachipirina®
6. Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA sull'uso di FANS nei bambini, novembre 2010.



Note informative AIFA su antidepressivi SSRI e intervallo QT

Che cosa succede?

Nell'ultimo trimestre dell'anno 2011, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato a distanza di pochi mesi due Note informative importanti per sottolineare la possibile associazione tra i farmaci antidepressivi citalopram ed escitalopram (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - SSRI) e il prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma.

Qual è il problema?

Uno studio clinico, finalizzato a valutare gli effetti degli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sull'intervallo QT di soggetti adulti sani, ha rilevato che l'uso di citalopram o escitalopram può causare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT.

Inoltre ha mostrato che non vi è nessun beneficio addizionale nel trattamento della depressione se si utilizzano dosaggi di citalopram più alti di 40 mg al giorno.

Alcuni casi di prolungamento del QT

e di aritmie ventricolari, inclusa la torsione di punta, associati all'uso di questi due farmaci sono emersi anche dalla revisione dei dati ottenuti dalle segnalazioni spontanee.

Conclusioni

I foglietti illustrativi dei farmaci a base di citalopram ed escitalopram saranno modificati per includere il rischio del prolungamento dell'intervallo QT e le seguenti raccomandazioni circa il dosaggio e l'utilizzo.

La dose massima raccomandata di citalopram:

- negli adulti è stata ridotta da 60 mg a 40 mg al giorno, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT associato alle dosi più alte;
- per i pazienti anziani è, di conseguenza, ridotta da 40 mg a 20 mg al giorno;
- per i pazienti con ridotta funzionalità epatica è ridotta da 30 mg a 20 mg al giorno.

La dose massima raccomandata di escitalopram:

- per i pazienti anziani di età superiore ai 65 anni è ridotta a 10 mg al giorno.

Sono stati segnalati casi di aritmie ven-

tricolari, inclusa torsione di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia e con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma o altre patologie cardiache.

Questi farmaci sono quindi controindicati in pazienti con alterazioni del ritmo o della frequenza cardiaca. E' altresì controindicata la cosomministrazione di altri farmaci che possono prolungare l'intervallo QT (per esempio gli antiaritmici di classe IA e III, alcuni antipsicotici come l'aloiperidolo, gli antimalarici, gli antidepressivi triciclici e alcuni antistaminici come astemizolo e mizolastina).

Infine agli operatori sanitari si consiglia cautela con i pazienti a più alto rischio di sviluppare torsione di punta soprattutto se sono predisposti a ipopotassiemia o ipomagnesemia. Si raccomanda, inoltre, di rivalutare i pazienti che assumono dosi superiori a quelle massime ora raccomandate e di ridurre gradualmente la dose, dato l'aumento dose-dipendente del rischio cardiottossico.

Note informative importanti AIFA, 25 ottobre, 5 dicembre 2011 (www.agenziafarmaco.gov.it)



FANS e rischio cardiovascolare

Nel corso degli ultimi anni sono state pubblicate diverse analisi del rischio cardiovascolare associato all'assunzione di antinfiammatori non steroidei (FANS).¹ Focus già nel 2006 e nel 2011 ha affrontato questo tema.^{2,3}

Una revisione sistematica pubblicata sulla rivista *PLoS Medicine* fornisce ora una "stima dei rischi di confronto tra i vari farmaci antinfiammatori non steroidei a dosaggi usuali in un ambito di comunità".^{4,5}

L'analisi è stata ristretta agli studi osservazionali controllati e alle revisioni, poiché gli studi clinici controllati e randomizzati pubblicati riportavano un numero ristretto di eventi cardiovascolari, insufficienti per lo scopo della revisione.⁴

I risultati della revisione sono sostanzialmente in linea con le precedenti metanalisi di studi controllati e randomizzati.⁶ Tra i farmaci analizzati, il rischio globale cardiovascolare più basso è stato osservato per l'ibuprofene (rischio relativo 1,18, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 1,25) e per il naproxene (rischio relativo 1,09, limiti di confidenza al 95% da 1,02 a 1,16), mentre quello più alto è stato osservato per l'ormai non più in commercio rofecoxib (rischio relativo 1,45, limiti di confidenza al 95% da 1,33 a 1,59) e per il diclofenac (rischio relativo 1,40, limiti di confidenza al 95% da 1,27 a 1,55).

E' stato rilevato in un'analisi accoppiata sugli effetti dei dosaggi di cinque farmaci valutati in dieci o più studi, come basse dosi di ibuprofene (≤ 1.200 mg/die) e qualsiasi dosaggio di naproxene siano apparse prive di rischio cardiovascolare, mentre basse dosi di diclofenac (< 100 mg/die) sono state associate a un incremento del rischio relativo del 22% (rischio relativo 1,22, limiti di confidenza al 95% da 1,12 a 1,33); tale rischio raddoppiava per dosi superiori a 100 mg al giorno (rischio relativo 1,98, limiti di confidenza al 95% da 1,40 a 2,82).

Sulla base di questi dati, i medici dovrebbero sempre considerare la reale necessità di un farmaco antinfiammatorio non steroideo e comunque prescrivere i dosaggi più bassi e per il minor tempo possibile.

Naprossene e ibuprofene a basse dosi sembrano essere gli antinfiammatori non steroidei con minore probabilità di aumentare il rischio cardiovascolare.

1. *Drug Therapeut Bull* 2010;48:26-29. CDI □□□

2. *Focus Farmacovigilanza* 2006; 13(44):1-3. CDI □□□

3. *Focus Farmacovigilanza* 2011;17(63):5. CDI □□□

4. *PLoS Med* 2011;8:e1001098. CDI □□□

5. *Drug Therapeut Bull* 2011;49:134. CDI □□□

6. *Brit Med J* 2011;342:c7086. CDI □□□



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

Levotiroxina e fratture

Sono stati pubblicati i risultati di uno studio caso-controllo nidificato dal quale è emerso un aumento dose-dipendente del rischio di fratture in pazienti anziani in terapia con levotiroxina.¹

La coorte era rappresentata da pazienti di Toronto, in Canada, di età compresa tra i 70 e i 105 anni con almeno una prescrizione di levotiroxina tra il 2002 e il 2007. I casi, pazienti ricoverati in ospedale con una diagnosi di frattura, sono stati abbinati a un massimo di 5 controlli, che non avevano riportato fratture.

Sono stati inclusi nello studio 213.511 utilizzatori di levotiroxina; di questi 22.236 (10,4%) hanno riportato almeno una frattura. All'interno del gruppo dei casi, 20.514 (92,3%) erano utilizzatori attuali (il 15% di questi assumeva levotiroxina a basse dosi, il

53,2% a un dosaggio intermedio e il 31,8% a un dosaggio elevato). Le dosi cumulative alte e medie (>0,093 mg/die e 0,044-0,093 mg/die) erano associate a un aumento significativo del rischio di frattura rispetto ai dosaggi più bassi (odds ratio 3,45 e 2,62 rispettivamente).

Pur riconoscendo i limiti dello studio, gli autori sostengono che il rischio di fratture nella popolazione anziana in trattamento con levotiroxina risulta significativamente aumentato e raccomandano quindi una maggiore attenzione nel monitoraggio di tale trattamento, con particolare attenzione a un eventuale adeguamento della dose nelle popolazioni più vulnerabili.

1. *Brit Med J* 2011;342:d2238. CDI □□□



Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Serena Belli** Servizio Genetica APSS Trentino, Dipartimento di laboratorio
e **Marco Tuccori** Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro regionale toscano di farmacovigilanza

I farmaci biologici per le malattie reumatologiche in gravidanza

La sicurezza d'uso dei farmaci antireumatici in gravidanza è un problema rilevante in quanto le donne vengono colpite da artriti infiammatorie con maggiore frequenza rispetto agli uomini e spesso l'insorgenza si manifesta in età fertile. Un'intensa attività infiammatoria può determinare un parto pretermine e un basso peso del neonato alla nascita.^{1,2} La maggior parte dei farmaci antireumatici tradizionali più efficaci sono controindicati in gravidanza e allattamento perché sono associati a un rischio teratogeno inaccettabile (vedi tabella 1). Occorre quindi esplorare la possibilità di ricorrere ai nuovi farmaci biologici. I dati della sorveglianza post marketing sui farmaci biologici non hanno rilevato effetti teratogeni o un aumento della frequenza di aborto rispetto alla popolazione generale. L'uso di questi farmaci in gravidanza e allattamento viene sconsigliato quasi sempre più per mancanza di informazioni che per un rischio effettivamente verificato (vedi tabella 2).

Nei primi mesi di vita i neonati sono protetti da malattie infettive dagli anticorpi materni che attraversano la placenta nella seconda metà della gravidanza. Il trasferimento di anticorpi attraverso la placenta inizia intorno al secondo trimestre e aumenta in modo lineare fino alla nascita. Al termine, la quantità di anticorpi IgG materni è più elevata nel neonato che nella madre. Questo principio vale anche quando l'anticorpo IgG è un farmaco.²

Gli anti TNF-alfa hanno una differenza nel passaggio transplacentare, che risulta maggiore per gli anticorpi monoclonali (infliximab, adalimumab, golimumab), minore per le proteine di fusione (etanercept) e minimo per gli agenti che non hanno la porzione Fc delle immunoglobuline (certolizumab). Al fine di evitare una risposta immunitaria alterata e un rischio di infezione nel neonato e nel bambino gli anti TNF-alfa devono essere sospesi, almeno gli anticorpi monoclonali, entro la trentesima settimana di gestazione.² L'esposizione in utero di infliximab dopo la trentesima settimana di gestazione, a causa della sua prolungata emivita nei neonati, potrebbe portare a immunosoppressione che

può essere pericolosa soprattutto nel caso di somministrazione di vaccini vivi. Per l'anakinra gli studi sugli animali non hanno mostrato fetotossicità anche a dosi 100 volte superiori la dose terapeutica, nonostante la presenza del farmaco nel liquido amniotico. I dati sulla sicurezza di abatacept in gravidanza sono molto scarsi, per cui occorre cautela.

L'uso di rituximab in gravidanza ha mostrato una bassa incidenza di malformazioni e di infezioni neonatali; tuttavia non è chiaro se l'esposizione a rituximab prima del concepimento o nel primo trimestre possa esporre il feto a rischi. Al contrario, l'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre provoca una deplezione delle cellule B e linfocitopenia nel feto, con possibile aumento del rischio di eventi infettivi perinatali.²

Per tocilizumab uno studio condotto su scimmie ha rilevato un rischio aumentato di aborto spontaneo/morte embrio-fetale solo a dosi 100 volte superiori a quella terapeutica.^{1,2}

Il monitoraggio delle pazienti in gravidanza è particolarmente importante. In ogni caso si raccomanda l'esecuzione di un'ecografia morfologica verso la 18°-20° settimana, da eseguire in un centro di livello adeguato, per verificare la presenza/assenza di malformazioni fetali.

Marco Tuccori e Stefania Mantarro
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana,
Centro regionale toscano di farmacovigilanza

Bibliografia

1. *Int J Womens Health* 2010;2:199-209. CDI □□□
2. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:293-8. CDI NS
3. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:112-21. CDI ■■■□
4. *Reprod Toxicol* 2011;32:93-7. CDI □□□
5. *J Crohn's Colitis* 2011;5:555-8. CDI ■■■□
6. *Rheumatology* 2010;49:2225-7. CDI □□□
7. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:738-9. CDI NS
8. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:138-49. CDI ■■■■
9. *Clin Dev Immunol* 2008;DOI:10.1155/2008/271363. CDI NS
10. *Rheumatology* 2008;47(suppl 3):iii28-31. CDI NS



>> segue da pagina 5

Tabella 1 - Farmaci antireumatici tradizionali: uso in gravidanza e allattamento³

Farmaco	Rischio teratogeno (categoria FDA*)	Effetti sul feto	Raccomandazioni
Metotrexato	X	Anomalie del cranio, difetti agli arti, anomalie del sistema nervoso centrale	Gravidanza: interrompere il trattamento 4 mesi prima del concepimento. In questi 4 mesi e durante tutta la gravidanza, assumere acido folico Allattamento: evitare l'allattamento
Leflunomide	X	Embriotossicità	Gravidanza: utilizzo di colestiramina fino alla riduzione dei livelli plasmatici di leflunomide sotto i 2 mg/l. Attendere almeno 3 cicli mestruali prima del concepimento Allattamento: evitare l'allattamento
Sulfasalazina	B	Probabilmente nessuno	Gravidanza: può essere assunta durante la gravidanza Allattamento: l'allattamento è possibile con cautela
Cloroquina, Idrossicloroquina	C	Probabilmente nessuno	Gravidanza: può essere assunta durante la gravidanza Allattamento: l'allattamento è possibile con cautela
Azatioprina	D	Ritardo della crescita intrauterina, leucopenia neonatale, ipogammaglobulinemia, infezioni (CMV e Gram)	Gravidanza: utilizzare con cautela solo se necessario, considerare una riduzione della dose alla 32° settimana Allattamento: evitare l'allattamento
Ciclosporina A	C	Sviluppo e maturazione anormale delle cellule B, T e NK	Gravidanza: utilizzare con cautela solo se necessario Allattamento: evitare l'allattamento
Micofenolato mofetile	C	Malformazioni fetali del cranio e degli arti	Gravidanza: evitare in gravidanza Allattamento: evitare l'allattamento
Ciclofosfamide	D	Embriopatia, ritardo nella crescita, cranio sinostosi, difetti cranio-facciali, difetti degli arti	Gravidanza: evitare in gravidanza Allattamento: evitare l'allattamento
Glucocorticoidi	B	Labio-palatoschisi (esposizione nel primo trimestre)	Gravidanza: si raccomanda di evitare o impiegare la minima dose efficace soprattutto durante il primo trimestre Allattamento: possibile a distanza di almeno 4 ore dall'ultima dose
FANS	B	Rischio di emorragia fetale, chiusura prematura del dotto arterioso, oligoidramnios	Gravidanza: preferibile l'uso intermittente alla minima dose efficace, sospendere preferibilmente entro la 32° settimana Allattamento: possibile (attenzione alla comparsa di ittero)

* Categorie di rischio FDA: A) Studi controllati nell'uomo non hanno mostrato rischi per il feto per l'esposizione nel 1° trimestre. Non ci sono evidenze di rischio per 2° e 3° trimestre; B) non ci sono evidenze di rischio in modelli animali ma non ci sono studi controllati nell'uomo; C) studi su modelli animali hanno rilevato effetti avversi sul feto, non ci sono studi controllati nell'uomo o non esistono studi convalidati negli animali o nell'uomo. Utilizzare questi farmaci in gravidanza solo se il beneficio supera il rischio; D) studi hanno evidenziato il rischio nell'uomo, ma il beneficio d'uso nella paziente gravida potrebbe superare il rischio; X) studi negli animali o nell'uomo hanno dimostrato anomalie fetali, il rischio d'uso in gravidanza supera chiaramente il beneficio atteso. Il farmaco è controindicato in gravidanza o in età fertile

Tabella 2 - Farmaci biologici di interesse reumatologico: uso in gravidanza e allattamento

Farmaco	Rischio teratogeno (categoria FDA*)	Passaggio placentare e allattamento	Raccomandazioni
Infliximab	B	Passaggio placentare: scarso nel primo trimestre, maggiore nel secondo e terzo (ritrovato dopo 6 mesi nel siero dei neonati da donne trattate con infliximab durante la gravidanza). ⁴ Latte materno: livelli ridotti ⁵	Gravidanza: sospensione non appena la gravidanza viene accertata o, se richiesto dall'attività di malattia della madre, può essere continuato fino alla 30° settimana di gestazione Allattamento: sconsigliato l'allattamento nei 6 mesi successivi all'ultimo trattamento con infliximab
Etanercept	B	Passaggio placentare: ridotto ⁶ Latte materno: livelli ridotti nel latte materno (nessun assorbimento nel bambino) ⁶	Gravidanza: deve essere sospeso non appena la gravidanza viene accertata o, se richiesto dall'attività di malattia della madre, può essere continuato Allattamento: sconsigliato l'allattamento
Adalimumab	B	Passaggio placentare: ridotto nel primo trimestre, probabilmente maggiore nel secondo e terzo trimestre ⁷ Latte materno: informazioni non disponibili	Gravidanza: deve essere sospeso non appena la gravidanza viene accertata o, se richiesto dall'attività di malattia della madre, può essere continuato fino alla 30° settimana di gestazione Allattamento: sconsigliato l'allattamento nei 5 mesi successivi all'ultimo trattamento con adalimumab
Golimumab	B	Passaggio placentare: confermato nella scimmia ⁸ Latte materno: nessuna informazione	Gravidanza: deve essere sospeso non appena la gravidanza viene accertata o, se richiesto dall'attività di malattia della madre, può essere continuato fino alla 30° settimana di gestazione Allattamento: sconsigliato l'allattamento nei 6 mesi successivi all'ultimo trattamento con golimumab
Certolizumab	B	Passaggio placentare: nessuna informazione nell'uomo (scarso passaggio placentare nel ratto) Latte materno: nessuna informazione	Gravidanza: deve essere sospeso non appena la gravidanza viene accertata o, se richiesto dall'attività di malattia della madre, può essere continuato Allattamento: sconsigliato l'allattamento
Abatacept	C	Passaggio placentare: nessuna informazione sull'uomo (osservato passaggio placentare nel ratto e nel coniglio) Latte materno: nessuna informazione nell'uomo (presente nel latte di ratto)	Gravidanza: non deve essere somministrato durante la gravidanza e si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo fino a 10 settimane dopo la sospensione del farmaco Allattamento: sconsigliato l'allattamento nelle 14 settimane successive all'ultimo trattamento con abatacept
Rituximab	C	Passaggio placentare: descritto passaggio placentare dalla 16° settimana (deplezione delle cellule B nel neonato alla nascita) ^{9,10} Latte materno: nessuna informazione nell'uomo (presente nel latte di scimmia)	Gravidanza: non deve essere somministrato durante la gravidanza e si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo almeno fino a 6 mesi dopo la sospensione del farmaco Allattamento: sconsigliato l'allattamento nei 12 mesi successivi all'ultimo trattamento con rituximab
Anakinra	B	Passaggio placentare: nessuna informazione nell'uomo Latte materno: nessuna informazione nell'uomo	Gravidanza: il trattamento deve essere interrotto durante la gravidanza. Utilizzare metodi contraccettivi se in trattamento in età fertile Allattamento: sconsigliato l'allattamento
Tocilizumab	C	Passaggio placentare: nessuna informazione nell'uomo Latte materno: nessuna informazione nell'uomo	Gravidanza: non deve essere somministrato in gravidanza. Interrompere il trattamento 3 mesi prima di pianificare una gravidanza. Utilizzare metodi contraccettivi durante il trattamento se in età fertile Allattamento: sconsigliato l'allattamento



Quelle due o tre tazze di tè verde

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

Nel maggio 2010 Eleonora, 62 anni, si reca in Pronto soccorso per dolore epi-mesogastrico associato a nausea senza vomito, diarrea e febbre. La donna riferisce che soffre di tale sintomatologia già dall'inizio di aprile ma che si è recata in Pronto soccorso ora per l'aggravarsi e il persistere del dolore addominale. In tale occasione agli esami di laboratorio si riscontra un incremento delle ALT 780 U/l (valori normali 6-40) e un lieve aumento della bilirubina totale 1,15 mg/dl (con valori normali 0,20-1,10), mentre i restanti parametri di laboratorio valutati sono nei limiti e l'eco dell'addome non rileva nulla di patologico. La donna nega l'assunzione recente e/o continua di farmaci. In anamnesi si segnalano: colecistectomia nel 1982, ipercolesterolemia (controllata dalla dieta), tosse stizzosa da anni (controllata senza l'uso di farmaci). Visto che la paziente non ha urgenze chirurgiche in atto e la sintomatologia non sembra essere di natura biliare, la donna viene rinviata a casa, con il consiglio di ripetere gli esami di laboratorio. Al nuovo controllo, eseguito dopo dieci giorni dall'accesso al Pronto soccorso, i risultati sono i seguenti: ALT 621 U/l, fosfatasi alcalina 114 U/l (con valori normali 30-130), gammaGT 110 U/l (con valori normali inferiori a 33), ferritina 1011 µg/l (con valori normali 30-250), sideremia 189 µg/dl (con valori normali 37-145), marcatori per HBV e HCV negativi. Il medico programma quindi il ricovero per i primi giorni di giugno in modo da poter eseguire ulteriori accertamenti e indagini. Vengono in tale occasione ripetuti alcuni esami: ALT 365 U/l, AST 178 U/l (con valori normali 6-44), fosfatasi alcalina 113 U/l, gammaGT 109 U/l, bilirubina totale 1,41 mg/dl, ferritina 939 µg/l, sideremia 218 µg/dl; ecografia addome nei limiti di norma. A una raccolta anamnestica più accurata la donna riferisce l'assunzione quotidiana di due o tre tazze di infusi di tè verde. Alla domanda "da e per quanto tempo" facesse uso di tali infusi, si dimostra un po' incerta dicendo di aver iniziato nell'inverno del 2009 semplicemente per bere qualcosa di caldo e di aver proseguito indicativamente fino alla metà di aprile 2010. Vengono nuovamente negati farmaci o altri tossici. Dopo 12 giorni la paziente viene dimessa con diagnosi di "epatopatia di natura da determinare, in corso di accertamento" in quanto devono ancora pervenire gli esiti di alcuni esami. Nei mesi successivi si hanno i risultati: gli esami sierologici ANA, ENA, ASMA, AMA, LKM risultano negativi e l'analisi istologica di un frustolo epatico (da biopsia) documenta un danno "tossico" da farmaci. In agosto (dopo circa 4 mesi di sospensione degli infusi di tè verde) si riscontra la normalizzazione degli indici di citolisi epatica e riduzione della ferritinemia. I valori degli esami eseguiti sono: ALT 26 U/l, AST 28 U/l, fosfatasi alcalina 84 U/l, gammaGT 26 U/l, bilirubina totale 0,68 mg/dl, ferritina 324 µg/l, sideremia 161 µg/dl.

Una relazione causale?

Il consumo di tè ha origine nel continente asiatico migliaia di anni fa e successivamente si estende al resto del mondo: tale bevanda è la più consumata dopo l'acqua.¹ Il tè è ottenuto dalle foglie di *Camellia sinensis* (famiglia delle *Theaceae*) e la sua composizione varia in funzione del clima, della varietà e dell'età della pianta, nonché del sistema con cui le foglie vengono trattate.

Per ottenere il tè verde, le foglie fresche vengono leggermente torrefatte dopo la raccolta, quindi arrotolate, lavate rapidamente e seccate a fuoco dolce in modo da inattivare gli enzimi e prevenire la fermentazione.¹ I principali componenti chimici contenuti nel tè verde sono i polifenoli, tra i quali i più comuni sono le catechine, principalmente epigallocatechina gallato (EGCG) ed epicatechina gallato (ECG). Alcuni studi hanno mostrato potenziali effetti benefici del tè verde sulla salute, tra cui riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e degenerative e proprietà antidiabetiche e antiobesità. Per quest'ultimo effetto potenziale, il tè verde è in commercio come integratore per il controllo del peso corporeo.¹ Nella pratica comune, quindi, si può fare uso di tè verde sia come integratore, sotto forma di compresse, sia come infuso utilizzando le "classiche bustine" o direttamente le foglie essiccate.

Eleonora ha assunto regolarmente due o tre tazze di infuso di tè verde per più mesi. Il caso ha destato non poche perplessità in quanto in prima istanza si è ipotizzato che l'aumento dei valori degli enzimi epatici e della bilirubina potesse essere dovuto a una patologia epatica di cui cercare l'origine (virus, autoimmunità, teaurismosi, danno biliare).

I risultati degli esami hanno però escluso queste ipotesi mentre la biopsia era indicativa di "un danno tossico da farmaci". D'altra parte l'anamnesi ha accertato che la signora non assumeva alcun farmaco.

In letteratura sono presenti alcuni casi analoghi a quello qui descritto.^{1,2} Può quindi esserci una correlazione tra l'assunzione di infusi di tè verde, catechine in esso contenute ed effetto epatotossico? Non vi è ancora una evidenza scientifica di questo ed è necessario potenziare studi e sorveglianza su questi prodotti, talvolta mal utilizzati, che inoltre potrebbero essere contaminati (per esempio da metalli pesanti). Il meccanismo dell'epatotossicità da tè verde è sconosciuto. In alcuni studi su animali si è visto che alte concentrazioni di estratto di tè verde inducono una tossicità acuta nelle cellule epatiche di ratto e in particolare alte dosi di EGCG possono essere associate a necrosi epatica in topi. Considerando però che nell'uomo la concentrazione raggiunta da questi metaboliti è probabilmente bassa, non si può escludere che il meccanismo del danno sia di tipo metabolico-idiosincrasico o immuno-allergico.^{3,4}

Franco Capra¹, Veronica Paon¹, Tiziana Tumelero¹, Anita Conforti² ed Elena Arzenton²

¹Medicina Interna C, ²Farmacologia Medica – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:331-41. **CDI NS**
2. J Hepatol 2006;44:616-7. **CDI NS**
3. Food Chem Toxicol 2005;43:307-14. **CDI NS**
4. Toxicol Sci 2003;76:262-70. **CDI NS**



>> segue da pagina 1

ziano per la prima volta ad assumere la pillola anticoncezionale di sottoporsi allo screening per il fattore V.

Ci sono però due problemi con questo approccio. Anzitutto, sebbene l'incidenza della tromboembolia venosa sia dieci volte più alta nelle donne con fattore di Leiden in terapia con contraccettivi orali, rispetto a quelle senza fattore di Leiden, il rischio di tromboembolia venosa, a livello individuale, è molto piccolo (inferiore all'1%). In secondo luogo il rischio di morte per embolia polmonare è pure sotto l'1%. Di conseguenza il costo per anno di vita salvata impiegando tale screening è stato stimato attorno ai 300 milioni di dollari.⁴ Recentemente sono state descritte forti associazioni tra differenti alleli HLA e reazioni da ipersensibilità indotte da farmaco (tabella 1).⁵ La caratteristica comune di questi studi era la significativa dimensione dell'effetto per queste associazioni. Per esempio nei pazienti trattati con carbamazepina l'odds ratio tra l'espressione dell'*HLA-A*3102* e lo sviluppo di una sindrome di Stevens-Johnson è 25,9 (limiti di confidenza al 95% da 4,9 a 116,2).⁶

In uno studio prospettico controllato e randomizzato è stata dimostrata l'utilità clinica dello screening per *HLA-B*5701* per prevenire l'ipersensibilità all'abacavir, e ora è entrato a far parte delle indagini di routine prima di iniziare il trattamento con questo farmaco.

E' meno chiaro se comportamenti analoghi possono essere

applicati ad altre associazioni mostrate nella tabella 1. McCormack suggerisce che per prevenire un caso di ipersensibilità da carbamazepina 83 soggetti devono essere sottoposti allo screening per l'allele *HLA-A*3102*. A un costo di 100 euro a test, le risorse necessarie per prevenire un caso sarebbero quindi pari a 8.300 euro. Dal momento che la mortalità globale per le varie manifestazioni della ipersensibilità da carbamazepina sono sotto l'1%, ciò significa che il costo per vita salvata è probabilmente superiore al milione di euro.

Il futuro

I farmacologi clinici sono solo all'inizio dell'esplorazione dei potenziali della farmacogenomica. In futuro si dimostrerà che molte reazioni idiosincrasiche sono legate a una base poligenica.

Nonostante il pessimismo espresso in precedenza in questo articolo, la farmacogenomica riserva promesse reali per il futuro. Dal 2032, ma si spera anche prima, tutti i paesi sviluppati useranno di routine le cartelle cliniche elettroniche. Ciò consentirà di incorporare nella cartella la scansione dell'intero genoma del paziente. In questo modo si potranno fare scelte terapeutiche individualizzate per ogni paziente. Allo stesso modo saranno disponibili schemi di dosaggio dei farmaci individualizzati sulla base delle mutazioni nei geni rilevanti per il metabolismo dei farmaci.

La farmacogenetica in effetti promette bene, anche se il suo posto nella routine assistenziale è rinviato al futuro.

Tabella 1 - Associazioni tra alleli HLA e reazioni da ipersensibilità

Alleli HLA	Farmaco	Reazione da ipersensibilità
HLA-B*5701	flucloxacillina	epatotossicità
HLA-B*5701	abacavir	reazioni da ipersensibilità
HLA-A*3102	carbamazepina	reazioni da ipersensibilità
HLA-B*1502	carbamazepina	sindrome di Stevens-Johnson/necrosi epidermica tossica

Bibliografia

1. N Engl J Med 2003;348:538-49. **CDI** ■■■□
2. N Engl J Med 2011;364:1144-53. **CDI** ■■■□
3. Rawlins MD. Therapeutics, Evidence and Decision-making. London: Hodder Arnold, 2011.
4. Thromb Haemost 2008;100:447-52. **CDI** □□□
5. Pharmacogenomics 2010;11:497-9. **CDI** □□□
6. N Engl J Med 2011;364:1134-43. **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 XVIII - n. 68, gennaio 2012
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009
Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

Direttore responsabile: Giampaolo Velo

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni

Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro⁴

A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni², U. Moretti⁴, AL. Rivolta², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto², L. Sportiello¹, M. Tuccori³, A. Vannacci³

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Toscana,

⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

C. Barbui², S. Belli², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴, M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari²

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

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

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig) e D. Costantini (Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona)

Grafica: Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona

Redazione

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876

e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

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