



FOCUS



REGIONE DEL VENETO

farmacovigilanza

BOLLETTINO TRIMESTRALE • ANNO XIV • NUMERO 54 • DICEMBRE 2008 • STAMPA A ESCLUSIVO USO INTERNO DELLE ASL

Dal segnale alla pratica clinica

Kees van Grootheest

direttore del Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb
e professore di farmacovigilanza all'Università di Groningen

La farmacovigilanza è la scienza che si occupa della sicurezza dei farmaci usati nella pratica clinica quotidiana e che produce conoscenze sugli effetti avversi dei farmaci a livello sia individuale sia di popolazione. Queste conoscenze possono essere applicate nella pratica clinica per un uso più sicuro dei farmaci.

La ricerca condotta sulle molecole prima della loro commercializzazione è molto estesa, tanto che la maggior parte delle reazioni avverse viene riconosciuta in questi trial clinici e perciò inclusa nella scheda tecnica del prodotto una volta commercializzato. La ricerca clinica che precede la commercializzazione si limita però di solito a piccoli gruppi di pazienti selezionati. Quando il nuovo farmaco viene prescritto a molti pazienti nella pratica quotidiana possono emergere reazioni avverse relativamente rare, interazioni con altre molecole o effetti specifici per gruppi particolari di pazienti.

Dopo la tragedia della talidomide (Softenon/Distaval) negli anni sessanta, vennero introdotte legislazioni nazionali e internazionali mirate alla registrazione e al monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci. Nei Paesi Bassi l'ente responsabile della raccolta e analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci da parte di operatori sanitari e pazienti è il Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, il quale informa le autorità sanitarie e i professionisti della sanità sui nuovi segnali importanti. Inoltre il Lareb cerca di coinvolgerli sempre di più nella farmacovigilanza in modo che siano motivati a segnalare le reazioni avverse da farmaci che osservano nella pratica quotidiana. Nel 2003 i Paesi Bassi sono stati il primo paese al mondo a consentire anche ai pazienti di segnalare le reazioni avverse da farmaci e questo tipo di segnalazioni è aumentato gradualmente di anno in anno.

Il Lareb valuta tutte le segnalazioni di reazioni avverse e

informa con relazioni trimestrali le autorità regolatorie, sottolineando i segnali eccezionali. Sulla base delle segnalazioni ricevute possono essere prese le misure del caso. A volte la reazione avversa viene inserita nella scheda tecnica del prodotto, mentre in casi gravi le autorità regolatorie nazionali o europee (EMEA) possono decidere di ritirare il farmaco dal commercio. Le implicazioni che possono avere le segnalazioni spontanee di reazioni avverse emergono bene da alcuni esempi che vengono qui riportati.

Doxiciclina e onicolisi

Il Lareb ha ricevuto cinque segnalazioni riguardo alla foto-onicolisi associata all'uso di doxiciclina. I cinque pazienti usavano la medesima dose del farmaco (200 mg al giorno) come profilassi per la malattia di Lyme dopo un morso di zecca. In tutti i casi le unghie colpite erano state esposte al sole durante l'estate. Visto che lo stato di salute dei pazienti era relativamente buono, considerato che la somministrazione del farmaco era a scopo precauzionale, l'esposizione al sole era la causa più probabile dell'onicolisi, che era l'unica espressione di una reazione di fotosensibilità. In una pubblicazione del Lareb sul *British Medical Journal* nel 2004 si concludeva che i pazienti trattati con doxiciclina devono evitare l'esposizione al sole delle unghie subito dopo l'uso del farmaco.¹

Rofecoxib (Vioxx) e rischio cardiovascolare

Il rofecoxib è stato immesso in commercio nei Paesi Bassi nel 2000. Subito dopo il Lareb ha ricevuto cinque segnalazioni di morte per possibile causa cardiovascolare associata all'uso del farmaco. Sulla base di queste segnalazioni, il Lareb ha informato l'ente preposto alla valutazione dei farmaci e ha pubblicato questo possibile segnale nel *Dutch Drug Bulletin* nel 2001.² Pochi anni dopo è stato dimostrato che i pazienti trattati con rofecoxib avevano un aumentato rischio rispetto ai soggetti trattati con placebo di eventi cardiovascolari, incluso infarto miocardico, ed eventi cerebrovascolari. Alla fine del 2004 il Vioxx è stato ritirato dal commercio dal produttore in tutto il mondo.

>> segue a pagina 6

Sommario

- 2 Si discute sullo studio che ha ipotizzato un legame tra uso di paracetamolo e comparsa di allergie
- 3 L'appuntamento con la rubrica Farmaci e gravidanza si occupa degli antiepilettici
- 4 Exenatide e rischio di pancreatite acuta
- 5 Quando il propoli fa male
- 6 Serve dare l'allopurinolo ai cardiopatici?

Da questo numero *Focus Farmacovigilanza* indicherà i conflitti d'interesse degli autori degli articoli e delle principali fonti 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 fondi da aziende farmaceutiche
- CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)



Discutibile associazione tra paracetamolo e asma

Sta facendo rumore una ricerca retrospettiva che ipotizza un legame tra uso di paracetamolo nei bambini e insorgenza di malattie allergiche

Uno studio, pubblicato su *Lancet*¹ suggerisce l'ipotesi che l'uso del paracetamolo in età pediatrica possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo di asma, rinocongiuntivite ed eczema nell'infanzia.

Le caratteristiche della ricerca

Lo studio è stato condotto su 205.487 bambini di età compresa tra i sei e i sette anni, seguiti in 73 centri di 31 paesi, come parte della fase 3 dello Studio Internazionale dell'Asma e delle Allergie nell'Infanzia (ISAAC).

Ai genitori è stato somministrato un questionario circa i sintomi di asma, rinocongiuntivite ed eczema e parecchi fattori di rischio, compreso l'uso di paracetamolo per la febbre nel primo anno di vita e la frequenza d'uso del farmaco nei 12 mesi precedenti.

I dati ottenuti sono stati sottoposti a un'analisi multivariata, da cui risulta che l'uso di paracetamolo:

- nel primo anno di vita si associava a un rischio aumentato di asma all'età di 6-7 anni (odds ratio 1,46);
- nei precedenti 12 mesi si associava a un rischio aumentato di asma sia per l'uso frequente (una volta al mese o più: odds ratio 3,23) sia per l'uso meno frequente (una volta l'anno o più: odds ratio 1,61) rispetto ai bambini che non erano stati mai trattati con il farmaco;
- aumentava il rischio di asma grave e di rinocongiuntivite ed eczema.

Come interpretare i risultati

Gli stessi autori dello studio ricordano che i dati raccolti tramite questionario sono soggetti al *recall bias* (cioè al difetto metodologico che può sottostare alla raccolta di dati dipendenti dalla memoria degli intervistati). Va inoltre sottolineato che l'esito primario era proprio l'associazione tra l'uso di para-

IL FARMACO

Il paracetamolo è il farmaco più impiegato per il trattamento della febbre nel bambino per la sua efficacia e per la sua sicurezza se utilizzato ai dosaggi corretti.

Va ricordato che, vista l'impossibilità di impiegare l'acido acetilsalicilico sotto i 12 anni per la dimostrata associazione con la sindrome di Reye, i due farmaci più prescritti e studiati nelle sperimentazioni cliniche pediatriche sono il paracetamolo e l'ibuprofene.

Gli studi controllati e randomizzati pubblicati in letteratura mostrano una sostanziale equivalenza dei due farmaci nel trattamento del dolore e della febbre nel bambino.

cetamolo molti anni prima (e non nell'anno precedente alla compilazione del questionario) e i sintomi di asma tra i sei e i sette anni d'età.

L'analisi multivariata sembra invece scongiurare il rischio che possano avere agito fattori confondenti nell'associazione tra paracetamolo e asma. Va però ricordata la difficoltà di fare diagnosi di asma nei bambini sotto i cinque anni e all'età indagata. Tra i sei e i sette anni, infatti, molti bambini non sono ancora stati studiati rispetto alla funzionalità respiratoria e l'inquadramento diagnostico è in via di definizione.

D'altra parte gli autori stessi sottolineano che uno studio retrospettivo come questo non può stabilire un nesso di causalità e sollecitano la conduzione di uno studio controllato e randomizzato per fare chiarezza.

Per quanto concerne infine i conflitti d'interesse, nonostante lo studio fosse finanziato da aziende farmaceutiche non ci sono state influenze sul disegno e l'interpretazione dei risultati.

Le implicazioni per la pratica quotidiana

Le recenti linee guida per la gestione della sindrome influenzale (maggio 2008) a cura del Sistema nazionale linee guida,² coordinato dall'Istituto supe-

riore di sanità, si occupano anche del trattamento nel bambino. La cosiddetta sindrome influenzale, che meglio definirei flogosi delle alte e medie vie aeree, rappresenta la fetta più consistente di patologia vista dal pediatra di famiglia. La gran parte di queste flogosi delle vie aeree è di origine virale ed è a risoluzione spontanea, pur essendo un fattore importante di disagio per i genitori e l'organizzazione familiare. Una delle raccomandazioni della linea guida citata fa riferimento all'automedicazione con antipiretici: "Visto il notevole ricorso all'autoprescrizione, i cittadini devono essere informati sulla natura sintomatica di questa terapia e sull'opportunità di fare ricorso ai farmaci solo quando si ritiene necessario ridurre il malessere e la sintomatologia dolorosa".

Va inoltre precisato che l'utilizzo di somministrazioni regolari di antipiretici per il controllo della febbre nel bambino non riduce l'incidenza di convulsioni febbrili.

Sulla base di queste considerazioni, sembra ragionevole, in attesa di ulteriori dati a supporto dell'associazione tra asma e paracetamolo, limitare l'uso dei farmaci antipiretici e verificarne i dosaggi, soprattutto se impiegati spontaneamente dai genitori. La gestione della febbre nel bambino non può prescindere da un'adeguata comunicazione con la famiglia, a partire dalle paure e timori sottostanti.³ E' evidente infatti che l'ansia blocca le capacità cognitive nei genitori; d'altra parte il ruolo del pediatra deve essere sempre più caratterizzato da competenze comunicative e relazionali che consentano di non ridurre l'approccio al problema febbre alla semplice prescrizione del farmaco.

Michele Gangemi

pediatra di famiglia, Verona
Presidente dell'Associazione
culturale pediatri
CDI ■■■■

Bibliografia

1. Lancet 2008;372:1039-48. CDI ■■■■
2. SNLG 2008;16.
3. Quaderni ACP 2008;4:175-6.



Metalli tossici nelle medicine ayurvediche

Dosi tossiche di piombo, mercurio e arsenico nelle medicine ayurvediche vendute online

Il Dipartimento di medicina di famiglia del Boston Medical Center, negli Stati Uniti, ha condotto uno studio per verificare la presenza di piombo, mercurio e arsenico nei medicinali ayurvedici acquistabili in Internet.¹ È stato fatto un confronto tra prodotti degli Stati Uniti e prodotti indiani e tra medicine ottenute con la pratica del *rasa shastra* (nella quale le erbe usate vengono messe in contatto con metalli, minerali e gemme) e prodotti non *rasa shastra*. Sono stati analizzati 25 siti Web che commercializzano medicine o principi ayurvedici. Su 673 prodotti individuati, ne sono stati acquistati a caso 230. Il 20,7% di questi aveva tracce di metalli pesanti: nei prodotti statuniten-

si la prevalenza era del 21,7% e in quelli indiani del 19,5%. Come atteso, i prodotti *rasa shastra* avevano più spesso tracce di metalli pesanti rispetto ai non *rasa shastra* (40,6% rispetto a 17,1%, $p=0,007$), e a concentrazioni maggiori (piombo 11,5 $\mu\text{g/g}$ rispetto a 7,0 $\mu\text{g/g}$, $p=0,03$; mercurio 20.800 $\mu\text{g/g}$ rispetto a 34,5 $\mu\text{g/g}$, $p=0,04$). Nel 95% dei casi si trattava di prodotti venduti in siti Web statunitensi che vantavano di rispettare le buone pratiche di produzione. In tutti i casi di contaminazione la concentrazione dei metalli era di gran lunga superiore alla soglia quotidiana di assunzione ritenuta tossica.

Occorre riflettere sull'applicazione rigorosa dei limiti di dose giornaliera per i metalli tossici in tutti i prodotti e sul rispetto dei requisiti di conformità per tutti i produttori.

1. JAMA 2008;300:915-23.



Vitamina B6 e neuropatia periferica

Il paradosso della piridossina, usata in alcune neuropatie e che può in realtà causarne

La vitamina B6, nota anche come piridossina, è altamente idrosolubile e gioca un ruolo importante nel funzionamento di molti enzimi, soprattutto quelli coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi. Un adulto normale necessita di 1-2 mg di vitamina B6 al giorno,¹ assorbiti con la dieta. Il fabbisogno aumenta nelle donne in gravidanza, nei pazienti malnutriti o che assumono farmaci che causano deplezione di piridossina (per esempio isoniazide, teofillina e penicillamina).¹ L'uso di alte dosi di vitamina B6 è però associato a neurotossicità.^{2,3} Ora l'Australian Adverse Drug Reaction Bulletin pubblica due nuovi casi di neuropatia periferica da vitamina B6, nei quali la

dose giornaliera superava il livello massimo di assunzione di 50 mg/die,⁴ tanto che l'ente regolatorio australiano è in allerta per l'uso eccessivo di prodotti vitaminici e multivitaminici. In pratica bisogna consigliare ai pazienti di non superare mai le dosi massime consigliate e in caso di sintomi come formicolii, sensazione di bruciore e intorpidimento degli arti in un soggetto in terapia occorre subito ipotizzare un'origine iatrogena del disturbo.⁴

Sono infine necessari studi randomizzati di buona qualità metodologica per stabilire se le vitamine del gruppo B possano essere efficaci nella terapia delle neuropatie periferiche.⁵

1. Ann Rheum Dis 2006;65:1666-7. • 2. J Nutr 2006;136:s493-s501. • 3. N Engl J Med 1983;309:445-8. • 4. Aust Adv Drug Reactions Bull 2008;27(4), aug 2008. • 5. Cochrane Library 2008; DOI:10.1002/14651858.CD004573.pub3.



Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Serena Belli**

Servizio di genetica APPSS Trentino, Dipartimento di laboratorio CDI ■■■

È noto che l'attività teratogena di un farmaco può emergere solo dopo la sua commercializzazione con studi epidemiologici prospettici o retrospettivi, la segnalazione di case report e i registri delle malformazioni. La trasferibilità in campo umano degli studi preclinici sull'animale ha infatti limiti evidenti. Questa rubrica vuole essere uno stimolo per neonatologi e pediatri a segnalare malformazioni congenite secondarie a possibili reazioni avverse da farmaco.

Antiepilettici sotto osservazione

Gli studi epidemiologici sugli effetti fetali secondari all'assunzione materna di antiepilettici sono di difficile interpretazione, in quanto spesso la donna prende più farmaci e l'epilessia non controllata potrebbe di per sé causare malattie o malformazioni congenite.¹ In numeri precedenti di *Focus Farmacovigilanza* (vedi FOCUS STORY) si è già affrontata la questione degli antiepilettici in gravidanza, ma due recenti lavori, riguardanti una vecchia conoscenza, l'acido valproico, e una *new entry*, il topiramato, danno l'occasione per riparlarne.

È noto da tempo che l'assunzione di acido valproico in gravidanza è associata a un rischio attorno all'1-2% di

difetti del tubo neurale;² è stata anche identificata un'associazione non casuale di alcuni segni e sintomi che va sotto il nome di Fenotipo della sindrome fetale da valproato.³ Il valproato è l'antiepilettico con il maggior effetto teratogeno, sia in mono sia in politerapia: se la prevalenza di malformazioni nella popolazione generale è 1,62%, il rischio relativo di avere un figlio con malformazione congenita maggiore per una donna in terapia con valproato è di 7,3 (limiti di confidenza al 95% da 4,4 a 12,2, $p<0,001$).⁴

Un recente lavoro, che si riferisce alla sola ipospadia, quantifica il rischio relativo per la malformazione in 5,71 rispetto a un'incidenza della malformazione nella popolazione generale di 1,8 per 1.000 nati ($p=0,003$).⁵ La novità sta nell'aver corretto il dato per possibili fattori confondenti e nel modo diverso di porre il rischio, rispetto a un semplice dato percentuale. Le informazioni riguardanti gli effetti fetali secondari all'as-



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.

Rischio cardiovascolare per gli anticolinergici

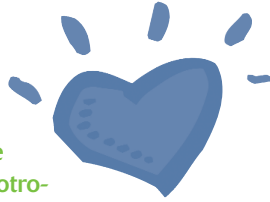
Occorre maggiore prudenza nella prescrizione di farmaci anticolinergici specie nei pazienti cardiopatici. Un recente studio¹ segnala infatti che ipratropio e tiotropio per via inalatoria, ampiamente utilizzati nei pazienti con BPCO, possono aumentare il rischio di eventi cardiovascolari gravi. Secondo la linea guida GOLD dell'OMS il tiotropio è indicato nella terapia a lungo termine del broncospasmo associato a BPCO e gli effetti avversi più frequenti sono secchezza delle fauci e ritenzione urinaria. Da una revisione sistematica di 103 studi per un totale di 14.783 pazienti trattati emerge però un profilo di rischio più alto, con un aumento statisticamente significativo del rischio di infarto miocardico (rischio relativo 1,53, limiti di confidenza al 95% da 1,05 a 2,06) e di morte per cause cardiovascolari (rischio relativo 1,80, limiti di confidenza al 95% da 1,17 a 2,77).

Uno studio controllato e randomizzato successivo su 6.000 pazienti in terapia con tiotropio per quattro anni è arrivato invece a conclusioni opposte, con una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari nei soggetti trattati (rischio relativo 0,84, limiti di confidenza al 95% da 0,73 a 0,98) rispetto al gruppo placebo.² Questo studio non aveva però come obiettivo la valutazione degli eventi avversi ma l'efficacia del farmaco e quindi i dati vanno interpretati con cautela.

Nell'attesa di nuove ricerche per dirimere la questione la decisione di proseguire o di iniziare una terapia con farmaci anticolinergici deve tener presente il rischio cardiovascolare del singolo paziente e valutare di volta in volta il rapporto rischi-benefici della scelta terapeutica.

1. JAMA 2008;300:1439-50.

2. N Engl J Med 2008;359:1543-54.



Exenatide: allerta pancreatite acuta

Sull'exenatide, autorizzata in Italia da pochi mesi, c'è già allarme. Il farmaco è indicato nel trattamento del diabete di tipo 2 in associazione a metformina e/o a una sulfonilurea qualora queste da sole o in associazione siano inadeguate. Appartiene a una nuova classe terapeutica (gli incretino mimetici) con meccanismi d'azione innovativi e diversi rispetto agli altri farmaci antidiabetici. L'allarme arriva dall'FDA, che ad agosto di quest'anno ha comunicato di aver ricevuto la segnalazione di sei casi di pancreatite emorragica o necrotizzante in pazienti in terapia con exenatide.¹

Tutti i pazienti sono stati ospedalizzati e ci sono stati due casi fatali (mortalità 33%), mentre gli altri quattro stavano guarendo al momento della segnalazione. Questa possibile associazione tuttavia era già stata sollevata a ottobre dell'anno scorso quando l'FDA aveva ricevuto 30 segnalazioni di pancreatite acuta in pazienti trattati con questo farmaco e aveva ipotizzato che in alcuni casi ci potesse essere una relazione causale.²

La scheda tecnica del prodotto riporta che sono stati osservati rari casi di pancreatite acuta, non specificando però di quali forme si tratti, in pazienti in trattamento con exenatide, mentre al 24 ottobre 2008 nella Rete nazionale di farmacovigilanza dell'AIFA vi era una sola segnalazione grave di pancreatite da exenatide.

Dal punto di vista pratico i pazienti in terapia con exenatide devono essere messi in guardia e informati sui sintomi di comparsa di una pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Il consiglio, in questo caso, è di avvisare immediatamente il proprio medico. Nel caso di comparsa di tali sintomi la terapia va sospesa e qualora si confermi la diagnosi di pancreatite acuta la terapia non va più ripresa.

1. FDA Safety Alert 18 agosto 2008.

2. FDA Safety Alert 16 ottobre 2007.

sunzione di topiramato, una molecola più recente, sono invece ancora in via di acquisizione: secondo i dati dello *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, pubblicati su *Neurology*,⁶ tra i nati esposti al topiramato (178), in mono o politerapia, l'incidenza di malformazioni congenite maggiori è pari al 9,0% (limiti di confidenza al 95% da 5,6% a 14,1%), tra queste vengono segnalati quattro casi di labio/palatoschisi (2,2%) e quattro maschi con ipospadia (5,1% su 78 maschi); altri tre neonati maschi avevano una stenosi pilorica. Un altro lavoro segnala due casi di convulsioni neonatali ipocalcemiche, suggerendo la possibile interazione tra ipocalcemia e assun-

zione materna di topiramato.⁷ Per quanto riguarda eventuali effetti del farmaco nel neonato, si raccomanda l'assunzione materna di vitamina K (10 mg/die) nelle ultime quattro settimane di gravidanza. Tale raccomandazione vale anche per altri anticonvulsivanti induttori degli enzimi epatici come fenitoina, fenobarbital, primidone e carbamazepina.⁸ Non va dimenticato, infine, che l'acido folico, utile per tutte le donne in gravidanza per la prevenzione dei difetti del tubo neurale è mandatario per quelle che assumono farmaci antiepilettici.

FOCUS STORY

Antiepilettici in gravidanza: quali novità
(*Focus*, maggio 2007)
Epilessia/Farmaci antiepilettici e gravidanza
(*Focus*, febbraio 2005)

Bibliografia

1. *Drugs* 2007;67:2727-46.
2. *Lancet* 1982;2:1096.
3. *Am J Med Genet* 1988;29:171-85.
4. *Neurology* 2005;64:961-5.
5. *Drug Safety* 2008;31:537-43. **CDI** ■■■■
6. *Neurology* 2008;71:272-6. **CDI** ■■■■
7. *Pediatr Neurol* 2007;36:274-6.
8. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:31-40.

In Veneto il propoli non fa sempre bene

di Francesca Menniti-Ippolito, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma

La Rete nazionale di farmacovigilanza non permette di raccogliere le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da prodotti diversi dai farmaci. Tuttavia, la consapevolezza dei possibili rischi associati ai prodotti della "medicina naturale" ha portato all'implementazione di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse da questo tipo di prodotti.¹ Il sistema raccoglie le segnalazioni spontanee associate a qualsiasi tipo di prodotto "naturale" (piante medicinali, integratori alimentari, prodotti omeopatici, minerali, prodotti derivati da animali eccetera). Le reazioni avverse possono essere segnalate, tramite una scheda appositamente predisposta (scaricabile all'indirizzo Internet http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf), all'Istituto superiore di sanità.

Nel periodo tra aprile 2002 e settembre 2008 il 12% (39 su 315) di tutte le segnalazioni spontanee inviate al sistema di sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti di origine naturale sono pervenute dal Veneto e dall'analisi di tutte le segnalazioni è emerso un segnale associato a prodotti a base di propoli.² In totale sono state riportate nel database 20 reazioni avverse da propoli, ben cinque delle quali segnalate da personale sanitario del Veneto.

Nel complesso, diciotto segnalazioni riguardavano reazioni allergiche (con sintomi dermatologici o respiratori), mentre due riguardavano l'apparato digerente. Sei reazioni sono state osservate in bambini da uno a dieci anni. Alcune reazioni erano gravi: sei pazienti sono stati infatti ricoverati in ospedale o si sono recati al Pronto Soccorso, e in due di questi casi l'evento avverso ha messo in pericolo la vita del paziente.

In sette casi (quattro dei quali bambini) era stata indicata una predisposizione allergica. Quasi sempre il propoli era stato usato per contrastare infezioni delle alte vie respiratorie o come preparazione per uso topico (pomata o collutorio orale) per curare lesioni cutanee o afte orali.

Tutte le cinque segnalazioni relative al Veneto riportavano reazioni allergiche (con sintomi dermatologici o respiratori). Una reazione dermatologica è stata osservata in un bambino di dieci anni nel quale era stata segnalata una familiarità per asma allergica. Una grave reazione allergica è invece comparsa in una donna in gravidanza che aveva usato il prodotto per una faringite acuta nelle prime settimane di gestazione. Un *rechallenge* positivo, infine, è stato osservato in una donna di 63 anni, che aveva in precedenza sviluppato una reazione simile dopo aver usato un collutorio orale a base di propoli.



Il commento

Propoli è il nome generico di una resina naturale che le api raccolgono dalle gemme e dalla corteccia delle piante. È una sostanza di origine vegetale anche se le api la elaborano con l'aggiunta di cera, polline ed enzimi prodotti da loro stesse. Il propoli è usato per scopi diversi (dermatiti, laringiti, ulcere della bocca),³ proprio per il suo ampio spettro di presunta attività, che includerebbe un'azione antivirale, antifungina, antibatterica (batteri Gram positivi e negativi), antinfiammatoria e antiossidante.^{4,5} La composizione chimica del propoli varia a seconda della regione geografica, ed è molto complessa, infatti sono stati individuati più di 300 sostanze. La composizione generale è per il 50% di resina e balsamo vegetale, per il 30% di cera, per il 10% di olii essenziali, per il 5% di polline e per il 5% di residui organici. In Europa, è stata riportata la presenza nei prodotti a base di propoli di polifenoli, cumarine, aminoacidi, steroidi e composti inorganici. Le supposte attività biologiche sono principalmente attribuibili a flavonoidi (rutina, quercitina, galangina) e ad acidi fenolici con i loro esteri (con l'estere dell'acido caffeico, o CAPE, come componente principale).^{4,6} Il propoli sembra relativamente sicuro,⁷ tuttavia ha una potente attività di sensibilizzazione ed è una causa nota di dermatiti da contatto allergiche occupazionali negli allevatori di api.⁸ Per questa ragione è controindicato in caso di predisposizione allergica, specie al polline. L'azione allergenica sembra essere dovuta ai derivati degli acidi caffeici.⁹

In Italia i prodotti derivati dalle api (polline, pappa reale o propoli) sono venduti come integratori alimentari senza nessuna avvertenza in etichetta sulle possibili reazioni avverse, anche se è ben noto che soggetti asmatici o con atopia possono avere un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse in seguito all'uso di questi prodotti.¹⁰⁻¹² I prodotti che contengono propoli sono spesso composti da un insieme di sostanze che possono contribuire a eventi avversi. In particolare, gli olii essenziali contengono livelli elevati di principi attivi. Inoltre, le formulazioni spray, spesso utilizzate, sono particolarmente pericolose quando si inalano sostanze allergeniche. Gli utilizzatori e il personale sanitario devono essere consapevoli dei rischi di reazioni allergiche dei prodotti derivati dalle api e un'avvertenza in tal senso dovrebbe essere apposta sulle confezioni.

Bibliografia

1. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;DOI:10.1002/pds.1566.
2. Drug Saf 2008;31:419-23.
3. Phytotherapy – a quick reference to herbal medicine, Springer Verlag 2003.
4. Helicobacter 2007;12:572-4.
5. J Ethnopharmacol 2007;110:548-54.
6. Neurosci Lett 2004;355:231-5.
7. Food Chem Toxicol 1998;36:347-63.
8. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:509-11.
9. Dermatitis 2005;16:127-9.
10. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:239-42.
11. Clin Exp Allergy 1996;26:216-22.
12. Contact Dermatitis 1987;17:163-70.

>> segue da pagina 1

Cisapride e intervallo QT lungo

La cisapride è stata introdotta in commercio nel 1993 negli Stati Uniti con indicazione per la pirosi gastrica e il reflusso gastroesofageo. Nel 1996 una pubblicazione del *New England Journal of Medicine* segnalava 34 casi di torsioni di punta e 23 di allungamento del tratto QT in soggetti trattati con questo farmaco.³ In seguito all'articolo venne intrapresa un'azione regolatoria, controindicando la cisapride nei pazienti che usavano farmaci inibitori del suo metabolismo. Ciononostante il numero delle prescrizioni negli Stati Uniti continuava a crescere. Nel 1998 la controindicazione fu estesa a tutti i pazienti con una cardiopatia e ai pazienti in terapia con altri farmaci che allungano l'intervallo QT. Nel 2000 il produttore della cisapride ha ritirato il farmaco dal mercato negli Stati Uniti, mentre in Europa il suo uso è ora molto limitato.

Talidomide

Le conseguenze dell'uso della talidomide in gravidanza sono ben note in tutto il mondo. Appena divenne chiaro, verso la fine degli anni sessanta, che la talidomide aveva importanti effetti teratogeni il farmaco non fu più prescritto. Comunque alcuni decenni dopo la talidomide è ritornata alla ribalta per un uso limitato ai pazienti con mieloma

multiplo. Questo esempio mostra l'importanza cruciale della valutazione individuale del rapporto rischi-benefici da parte del medico prescrittore.

Questi sono solo alcuni esempi per illustrare l'importanza dei *case report* per scoprire reazioni avverse non note, portando spesso a implicazioni regolatorie. La segnalazione spontanea di reazioni avverse può a buon diritto essere considerata indispensabile alla farmacovigilanza. L'acquisizione di conoscenze che viene dall'esperienza del singolo paziente è fondamentale e può essere usata per migliorare la terapia e la sicurezza d'uso del farmaco. Una maggiore consapevolezza tra medici e farmacisti rispetto alla comparsa delle reazioni avverse da farmaci e alle conseguenze cliniche potrebbe prevenire molte visite mediche non necessarie e ridurre i costi della sanità.⁴ Ulteriori informazioni su questi e altri casi, oltre al database olandese completo, si possono trovare nel sito www.lareb.nl, che è ricco di informazioni in lingua inglese sulle varie reazioni da farmaci.

Bibliografia

1. Br Med J 2004;329:265.
2. Dutch Drug Bull 2001(mrt);35.
3. N Engl J Med 1996;335:290-1.
4. Arch Intern Med 2008;168:1890-6.



LETTERE

Spettabile Redazione,

a seguito di un recente ricovero in reparto di cardiologia di mio padre ho constatato che il protocollo terapeutico prevedeva l'impiego di allopurinolo ad alta dose in associazione con diuretici. Capisco la logica di prevenire un eventuale aumento dell'uricemia dovuto all'uso della terapia diuretica (in questo caso con furosemide), ma visto che i valori di uricemia erano del tutto normali (<420 micromol/l) mi chiedo se un protocollo preventivo di questo tipo sia giustificato considerati i numerosi effetti avversi dell'allopurinolo e le possibili interazioni con i molti farmaci usati in questo tipo di pazienti.

Cordiali saluti

Lettera firmata

Stante la normalità dell'uricemia, in assenza di una storia clinica di gotta o nefrolitiasi, non sembra necessaria la somministrazione di allopurinolo. E' questo tuttavia uno dei casi nei quali le prove derivanti da studi clinici controllati sono carenti e gli studi sperimentali potrebbero suggerire un atteggiamento terapeutico più aggressivo. La cautela nell'uso dell'allopurinolo deriva dalla nozione che tale farmaco può esporre il paziente al rischio di eventi avversi (che compaiono nel 5% circa dei trattati), in particolar modo reazioni da ipersensibilità potenzialmente letali, in assenza di un beneficio clinico documentato. Il trattamento con diuretici tiazidici o dell'

ansa può incrementare l'uricemia, fatto interpretabile come precoce manifestazione di una ridotta volemia e di un elevato riassorbimento renale. La riduzione della dose dei diuretici o l'associazione con ACE inibitori, sartani o calcioantagonisti potrebbero essere sufficienti a prevenire l'iperuricemia.

I confini della questione dovrebbero tuttavia essere allargati. Nel caso in oggetto la somministrazione di un diuretico dell'ansa suggerisce che il paziente sia affetto da insufficienza cardiaca. Nuove prove cliniche e sperimentali hanno rafforzato l'ipotesi che l'iperuricemia sia implicata nelle alterazioni metaboliche (iperglicemia e diabete di nuova insorgenza) secondarie al trattamento diuretico. Inoltre, indipendentemente dall'uso di diuretici, un incremento dell'uricemia si associa a condizioni cliniche di rischio cardiovascolare, all'insufficienza cardiaca, allo sviluppo di ipertensione arteriosa, al manifestarsi della sindrome metabolica e alla progressione del danno renale. Alti livelli plasmatici di acido urico indurrebbero vasocostrizione e resistenza all'insulina per una ridotta disponibilità di ossido d'azoto, stress ossidativo per attività della xantina ossidasi e stato infiammatorio, tutti fattori di progressione del danno cardiovascolare e renale. Il beneficio clinico derivante dalla riduzione dei livelli di uricemia deve tuttavia ancora essere definito. In assenza di prove conclusive sembrano razionali un uso avveduto dei diuretici e una certa cautela nell'uso di allopurinolo nei pazienti asintomatici.

Pietro Minuz

Medicina Interna C, Policlinico GB Rossi, Verona **CDI** ■■■

scrivete a: focus@sfm.univr.it



Focus Farmacovigilanza

Anno XIV - n. 54, dicembre 2008

Direttore responsabile:

Giampaolo Velo

Redazione:

c/o Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e 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>

Comitato di Redazione:

V. Albanese², C. Barbui³, O. Basadonna², S. Belli³, F. Binetti², D. Busetto³,

L. Carniel², M. Celebrano⁴, A. Conforti¹, O. Codella³, F. Del Zotti⁴, P. D'Incau¹, M. Donati¹, P. Dri⁶, G. Dusi², R. Fratton², F. Guerrini⁴, R. Leone¹, L. Magro¹, P. Minuz³, U. Moretti¹, L. Pellizzari³, F. Pinto³, M. Ragazzi², R. Satolli⁶, F. Succurro¹, M. Vezzani³, V. Visentin³

¹ Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona;

² Farmacisti ASL o ospedalieri; ³ Medici universitari/ospedalieri;

⁴ Medici di medicina generale; ⁵ Assessorato alla Sanità, Regione Veneto;

⁶ Zadig

Editore: Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

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

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