



FOCUS



REGIONE DEL VENETO

farmacovigilanza

➤ GIUGNO 2010 ◀

La segnalazione spontanea in Italia nel 2009

L più attenti tra i nostri lettori sanno che questo numero del bollettino è tradizionalmente dedicato all'analisi della segnalazione spontanea in Italia. Rileggendo gli articoli degli anni passati è possibile capire l'evoluzione del sistema della segnalazione in Italia, dalle difficoltà da noi evidenziate già negli anni novanta fino alle novità degli ultimi anni.

La segnalazione spontanea ha avuto un'ulteriore forte crescita numerica nel corso del 2009 e i primi mesi del 2010 mostrano che la tendenza all'aumento continua. Nel sito del Gruppo interregionale di farmacovigilanza è pubblicata un'analisi dettagliata della situazione relativa al 2009 (www.gruppogif.org). In questo articolo ci limitiamo a richiamare i punti più importanti di questa analisi.

Nel 2009 le segnalazioni sono state 14.583 con un tasso di segnalazione di 242,9 segnalazioni per milione di abitanti e un incremento del 27% rispetto al 2008. L'incremento ha riguardato sia i farmaci (+16%) sia i vaccini (+77%); complessivamente le segnalazioni da vaccino rappresentano il 24% del totale delle segnalazioni, incluse ovviamente quelle relative al vaccino pandemico (che abbiamo commentato nello scorso numero di *FOCUS*). Pur tenendo conto degli effetti della pandemia H1N1 è indubbio che la segnalazione spontanea in Italia continui a crescere. Le ragioni di questo buon andamento sono molte e sono state già discusse negli anni scorsi: buon coordinamento e finanziamento delle attività di farmacovigilanza da parte dell'Agenzia italiana del farmaco, inserimento e operatività dei Centri regionali di farmacovigilanza, impegno nelle attività di formazione/incentivazione dei segnalatori e nella raccolta dei dati da parte dei responsabili di farmacovigilanza delle ASL.

>> segue a pagina 5

Sommario

- 2 **Energy drink: giovani, caffeina e salute**
- 3 **Le relazioni pericolose tra erbe e farmaci cardiovascolari**
- 4 **La storia di Andrea, bambino disattento**
- 5 **I risultati dello studio GARDA di farmacovigilanza condotto a Verona**

Errore medico: intervenire è necessario

L'errore medico, o più estesamente l'evento avverso conseguente al trattamento medico è frequente. Secondo una recente definizione è un fallimento nel processo terapeutico che porta o può portare danno al paziente. Se tutte le fasi del processo terapeutico possono essere soggette a errore, lo è particolarmente la prescrizione. Su circa 90.000 reazioni avverse da farmaco fatali registrate per anno negli Stati Uniti quasi un decimo era dovuto a errori medici. Da una recente analisi in ambito ospedaliero circa il 60% delle prescrizioni conteneva un errore, responsabile in due casi su cento di reazioni avverse. Sviste e dimenticanze, ma soprattutto la non adeguata conoscenza dei pro e contro della terapia prescritta e un ambiente "non sicuro" sono le più frequenti fonti di errore. È evidente come, al di là del possibile danno per il paziente, l'erronea prescrizione comporti ricoveri protratti e costi aggiuntivi non indifferenti per le strutture sanitarie. È quindi necessario mettere in atto interventi per ridurre sistematicamente il rischio di errore nella prescrizione, atto decisionale particolarmente complesso. Interventi di sistema sono assolutamente necessari, come la riduzione della complessità delle azioni di prescrizione attraverso l'automazione e la promozione dell'integrazione tra medici e infermieri. Enfasi è stata posta sulla necessità di migliorare la preparazione dei medici prescrittori attraverso la formazione e l'uso di servizi di supporto informativo aggiornato e *online*. L'errore potrebbe essere inoltre intercettato dall'adozione di efficaci sistemi di controllo a valle. La reazione avversa da farmaci, spesso percepita dagli operatori sanitari come "inevitabile", potrebbe essere prevenuta con un attento monitoraggio dei benefici e del possibile danno da prescrizione terapeutica, dall'identificazione di condizioni predisponenti e da un'attenta valutazione del pericolo connesso al meccanismo d'azione dei singoli farmaci e alle potenziali interazioni. La revisione sistematica delle prescrizioni, la stretta collaborazione tra medici e la supervisione dell'atto prescrittivo nel caso dei medici più giovani e il monitoraggio di marcatori biochimici di efficacia e di reazione al farmaco possono essere utili nel ridurre l'incidenza di eventi avversi riconducibili all'atto prescrittivo. Di recente abbiamo intrapreso uno studio osservazionale volto a rilevare nell'ambito di un reparto di medicina interna del Policlinico di Verona quale sia l'incidenza di eventi avversi e in quale misura questi siano riconducibili a errori di prescrizione attraverso la revisione sistematica delle cartelle cliniche. Lo scopo, una volta definita dopo un adeguato periodo di osservazione l'entità del problema, è di passare attraverso una fase di analisi per l'identificazione di procedure idonee a prevenire l'errore e ridurre gli eventi avversi. La ripetizione dell'osservazione dopo l'introduzione di nuove procedure nell'atto prescrittivo permetterà una valutazione della loro efficacia.

Per approfondimenti

Br J Clin Pharmacol 2009;67:589-690. **CDI** □□□

Giampaolo Velo e Pietro Minuz



Energy drink in pole position

Fondamentale è la chiarezza delle informazioni sul contenuto delle lattine di *energy drink* per evitare rischi alla salute, specie dei più giovani

Gli *energy drink* (il più noto dei quali è sicuramente la Red Bull®, grazie anche alla Formula 1) sono bevande analcoliche, comunemente presenti sul mercato comunitario e caratterizzate da elevati tenori di caffeina e di taurina. Con quasi 200 marchi disponibili in più di 140 paesi rappresentano un mercato in forte espansione.¹

Il 31% dei ragazzi tra i 12 e i 17 anni negli Stati Uniti ne ha dichiarato un consumo regolare.² La regolamentazione e la quantità di caffeina consentita varia da paese a paese (dai 50 ai 505 mg/lattina). Sul mercato italiano sono presenti dal 1998 e i dosaggi di caffeina e di taurina consentiti per lattina sono rispettivamente di 75-80 mg e 1.000 mg. Le quantità di caffeina presenti in una tazza di caffè sono molto



variabili a seconda della tipologia³ e questo rende, purtroppo, difficile riportarne la quantità con quella presente in una lattina. Una tazza di caffè espresso, a seconda della miscela che viene usata, in base a un recente studio portoghese contiene tra i 53,8 e i 141,3 mg di caffeina,⁵ una lattina di *energy drink*, quindi, corrisponderebbe più o meno a una tazza di caffè.

A dosi moderate la caffeina può migliorare la concentrazione e l'attenzione negli adulti,⁴ ma quando viene consumata in quantitativi elevati può causare ansietà, agitazione, insonnia, problemi gastrointestinali e aritmia. Si ritiene che la soglia massima giornaliera di caffeina per evitare che la sostanza possa avere effetti negativi sulla salute sia di 6 mg/kg (per esempio una persona di 65 kg non dovrebbe superare i 400 mg al giorno), ma tale soglia è più bassa per i bambini (2,5 mg/kg) e per le donne in gravidanza che non dovrebbero superare i 300 mg di caffeina al giorno.⁵ In più

va sottolineato che gli effetti dannosi della caffeina negli adolescenti (che comprendono comportamenti iperattivi e indisciplinati)⁶ possono essere aggravati dal consumo di alcol.

Abbiamo messo a confronto l'etichetta di quattro bevande energizzanti

comprate al supermercato. Tutte segnalano l'elevato tenore di caffeina e ne rispettano i limiti consentiti, ma solo una individua tutti i possibili soggetti a rischio (bambini, gestanti, nutrici e persone particolarmente sensibili alla caffeina) e consiglia di evitare la simultanea esposizione ad alcol e tabacco. Come mai? Certo il problema delle avvertenze sulle etichette non è nuovo. Già la Società italiana di farmacologia lo aveva denunciato nel 2007⁷ e a oggi è ancora irrisolto.

A nostro avviso sarebbe quantomeno auspicabile che tutte le etichette riportassero le diciture necessarie per favorire un uso corretto e sicuro dei prodotti in questione e per limitarne l'abuso. Parallelamente è importante che i genitori siano a conoscenza dei possibili effetti negativi sulla salute legati all'abuso di *energy drink* in modo da limitarne l'accesso.

Bibliografia

1. Brit Med J 2009;339:b5268. CDI □□□
2. California: Marin Institute, 2007.
3. http://www.bmj.com/cgi/eletters/339/dec15_1/b5268 CDI □□□
4. J Strength Cond Res 2009;23:315-24.
5. Food Addit Contam 2003;20:1-30.
6. Clin Ped Emerg Med 2008;9:35-42.
7. http://www.sifweb.org/societa/avvisi/sif_energy_drinks.php

Rosiglitazone: sì o no?

A luglio di quest'anno l'FDA deciderà se ritirare o meno dal mercato il rosiglitazone.¹ Punto centrale della discussione saranno i recenti risultati dello studio RECORD² e i fatti di una vicenda quantomeno stigmatizzabile che comincia tre anni fa e che è divenuta pubblica dopo che i documenti interni all'azienda produttrice del farmaco sono giunti alla Commissione finanze del Senato statunitense.

Ecco la storia: il 1 maggio del 2007 due ricercatori, Steven Nissen e Kathy Wolski, inviano al *New England Journal of Medicine* una metanalisi da cui emerge che il rosiglitazone potrebbe avere importanti effetti avversi car-

diovascolari (hazard ratio di infarto del miocardio pari a 1,43, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,98); il 2 maggio l'articolo viene inviato al referaggio e il 3 maggio uno dei revisori lo trasmette via fax alla GSK, l'azienda produttrice, violando le regole di riservatezza delle riviste scientifiche, con la scritta "confidential" e "urgent". In pochi giorni il manoscritto viene visto e sezionato da più di quaranta ricercatori dell'azienda e la conclusione è chiara: "Non c'è alcun motivo per mettere in discussione i risultati presentati. FDA, Nissen e GSK arrivano tutti a conclusioni paragonabili relative a un aumento del rischio di eventi ischemici, che va dal 30% al 43%!". L'azienda decide quindi una linea difen-

siva per contrastare l'eventuale pubblicazione della revisione di Nissen. L'idea è di pubblicare un'analisi *ad interim* dello studio RECORD che, sulla base di dati disponibili all'azienda, darebbe invece risultati più tranquillizzanti rispetto al rischio cardiovascolare. Nel mentre l'azienda invita a un incontro Nissen che, memore di quanto accaduto a un suo collega, che sarebbe stato minacciato per aver avanzato critiche sul rosiglitazone,² si reca all'appuntamento con un registratore e registra la discussione, compresa la parte in cui i rappresentanti dell'azienda citano un hazard ratio di 1,11 nello studio RECORD, dato che in quel momento non avrebbe dovuto essere in possesso dell'azienda

perché l'azienda stessa non aveva ancora chiesto allo *steering committee* dello studio di approvare l'apertura della cecità per fornire i dati parziali.

Nel 2009 lo studio RECORD è stato pubblicato³ e criticato per diversi punti deboli o poco chiari: insomma molti conti sembrano non tornare.

La lettura delle carte è davvero sconcertante e una volta di più sottolinea il problema dei conflitti d'interesse e delle forti spinte economiche implicate. Come detto all'inizio, l'FDA prenderà una decisione nel prossimo luglio, si spera mettendo al primo posto la salute dei cittadini.

1. JAMA 2010;303:1194-5. CDI □□□
2. <http://finance.senate.gov/>
3. Lancet 2009;373:2125-35. 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.

Sartani e incubi

Al 15 febbraio 2009 il centro di Farmacovigilanza olandese (www.lareb.nl) ha ricevuto 16 segnalazioni di incubi o sogni anormali associati all'uso di sartani (losartan, valsartan, telmisartan e irbesartan). La relazione causale è stata supportata nella maggior parte dei casi dalla breve latenza, dai 9 pazienti che hanno recuperato un sonno normale dopo la sospensione e da 2 pazienti che hanno avuto un *rechallenge* positivo. La stessa associazione era disproporzionalmente presente (disproporzionalmente significa un aumento dell'incidenza di una reazione avversa causata da un determinato farmaco rispetto all'incidenza della stessa rea-

zione nel resto del database) nel database dell'OMS e menzionata in letteratura per il losartan.¹ In uno studio condotto sui ratti² è stato rilevato come l'iniezione nei ventricoli cerebrali di angiotensina II non modifichi il tempo totale del sonno dell'animale, ma ne cambi significativamente le caratteristiche, con riduzione del sonno REM. Perciò è possibile che bloccando i recettori AT1 coinvolti nella stimolazione del sonno REM siano indotti incubi e anomalie nei sogni. Al 31 dicembre scorso nel database GIF vi era una segnalazione di paroniria da telmisartan.

1. http://www.lareb.nl/documents/kwb_2009_2_angio.pdf

2. *J Physiol* 2005;569:587-99.



Rubrica Fitovigilanza

a cura di **Anita Conforti**

Unità operativa di farmacologia medica, Azienda ospedaliera universitaria integrata, Verona

Erbe e farmaci cardiovascolari: riconoscere le interazioni

Un recente *case report* pubblicato su *Pharmacotherapy*¹ descrive il caso di un uomo di 46 anni afroamericano in cui l'assunzione di 8-10 gocce di mentolo al giorno, assunte per contrastare l'ambiente secco al lavoro, è probabilmente correlata alla diminuzione dell'INR (da 2,6 a 1,6) verificatasi 2 settimane dopo l'inizio della terapia con warfarin (50 mg/settimana). Nessuna riduzione era stata fatta nel dosaggio del warfarin e non erano state variate le terapie concomitanti e la dieta. Il paziente ha sospeso le gocce dopo cinque giorni e l'INR è tornato ai valori di 2,9. Nelle 5 settimane successive l'INR è rimasto stabile con la dose settimanale di 40 mg di warfarin. Questo è uno dei tanti esempi di interazione tra farmaci cardiovascolari e prodotti a base di erbe o altri prodotti naturali di cui si trovano casi aneddotici in letteratura, ma mancano studi sistematici.

L'American College of Cardiology riassume lo stato dell'arte in un recente lavoro.² Da questo articolo, con un adattamento al contesto italiano, è stata tratta la tabella a fianco.

Le interazioni riportate in tabella hanno diversi gradi di evidenza. Si passa dalla scarsa documentazione del rischio di allungamento dell'intervallo QT in pazienti che assumono echinacea e amiodarone, non confermato da una recente revisione sistematica che passa al setaccio tutte le interazioni di sei erbe tra cui l'echinacea,³ ai molti *case report* che documentano come l'associazione tra gingko e anticoagulanti o antiaggreganti comporti un serio rischio di sanguinamento, non confermato anch'esso però da studi clinici. La stessa revisione non conferma, inoltre, l'aumento di sanguinamento da *Serenoa repens* e aglio in pazienti che assumono antiaggreganti e anticoagulanti.

Ci troviamo su un terreno in cui le prove sono poche e a volte contrastanti. Vale la pena per prima cosa di mantenere un dialogo con i pazienti in trattamento cronico con farmaci cardiovascolari sull'uso di altri prodotti naturali a base di erbe e non solo (anche gli omega-3 presenti nell'olio di pesce sono associati a un aumento del rischio emorragico⁴). Un'indagine condotta negli Stati Uniti qualche anno fa ha rilevato che il 40% degli intervistati credeva che assumere i farmaci prescritti dal medico insieme a prodotti naturali garantisse una maggiore efficacia rispetto all'assunzione separata.⁵ Contribuire a non far nascere queste false illusioni è un dovere di ogni operatore sanitario.

1. *Pharmacotherapy* 2010;30:50e-52e.

2. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:515-25.

3. *Drugs* 2009;69:1777-98. **CDI** □□□

4. *Australian Prescriber* 2010;33:48-51.

5. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2004;4:18. **CDI** □□□

Erbe	Farmaci	Interazione potenziale
Echinacea	Amiodarone Statine	Aumento intervallo QT Aumento rischio epatotossicità
Aglione	Acido acetilsalicilico, clopidogrel, warfarin	Aumento rischio sanguinamento
<i>Ginkgo biloba</i>	Antidiabetici Acido acetilsalicilico, warfarin	Ipoglicemia Aumento rischio sanguinamento
Ginseng	Antidiabetici Digossina Warfarin	Ipoglicemia Alterazione dei dosaggi ematici Diminuzione efficacia
Liquirizia	Spiroglattone	Aumento effetti
<i>Serenoa repens</i>	Anticoagulanti e antiaggreganti	Aumento sanguinamento
Soia	Warfarin	Diminuzione efficacia
Iperico	Digossina Clopidogrel Warfarin Simvastatina Antiaritmici	Diminuzione livelli sierici Aumento attività Diminuzione efficacia Diminuzione efficacia Diminuzione efficacia



Il disattento Andrea

Centro di Neuropsichiatria infantile e psicologia dell'età evolutiva, ASL 20, Verona

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



Andrea, 11 anni, giunge al Centro di neuropsichiatria con una diagnosi di disturbo da deficit attentivo con iperattività (ADHD) per la conferma diagnostica e per valutare l'indicazione al trattamento farmacologico. Il problema principale di Andrea è la disattenzione che ha determinato gravi difficoltà in ambito scolastico, pur avendo il piccolo capacità cognitive globali nella norma (quoziente intellettivo 122). E' un bambino gentile e timido. Durante il colloquio tradisce la sua tensione con un frequente tic motorio al capo. La mamma racconta che il bambino è sempre stato un problema: "Tutte le tappe dello sviluppo sono state una vera e propria lotta!". Dall'anamnesi emerge una lieve cianosi alla nascita, un persistente disturbo del sonno, una tendenza ad anticipare le tappe dello sviluppo, una difficoltà di separazione dalla figura materna e un rapporto conflittuale con il padre. La scala Conners CPRS-R:L rileva indici significativi per l'area relativa all'ansia-timidezza e una netta prevalenza del sintomo disattenzione.

Andrea viene sottoposto a un esame neurologico, negativo, e agli esami per avviare la terapia farmacologica (funzionalità epatica, renale e tiroidea, elettrocardiogramma ed elettroencefalogramma), tutti nella norma. Successivamente, ottenuti i consensi, viene iniziata la terapia con atomoxetina (18 mg/die per 7 giorni, poi 40 mg/die). La scelta terapeutica è stata motivata dalla presenza del sintomo tic e della struttura di personalità di tipo ansioso che avrebbe potuto peggiorare con il metilfenidato. Nei controlli successivi il bambino riporta come effetti avversi astenia e sonnolenza diurna e questo determina la scelta di spostare l'assunzione del farmaco alla sera e successivamente di ridurre la posologia a 35 mg/die.

Andrea alla visita di controllo si dice soddisfatto e racconta di aver notato un miglioramento sia della sua grafia sia della concentrazione. Nel frattempo, per la ricomparsa di una forma allergica la mamma decide di dargli una sostanza omeopatica che aveva già preso in passato. Al controllo del sesto mese viene riscontrato un lieve aumento della pressione arteriosa (da 90/65 mmHg a 115/85 mmHg) e all'elettrocardiogramma un difetto di conduzione atriale tipo blocco di branca destra considerato nella norma per l'età del soggetto. L'ecocardiogramma è negativo. Il precedente elettrocardiogramma (al secondo mese) era alla visita cardiologica nei limiti della norma. Tenuto conto della presenza di una familiarità per patologia cardiaca e della persistenza del sintomo astenia viene scelto di sospendere la terapia farmacologica in atto. Le verifiche effettuate dopo la sospensione del farmaco hanno evidenziato un miglioramento clinico con una riduzione degli indicatori del suo disturbo.

Un Registro per controllare

Il disturbo da deficit attentivo con iperattività riguarda l'1-8% dei bambini in età scolare con ampie differenze tra i diversi paesi.¹

A livello regionale, in accordo con l'attivazione del Registro nazionale,² sono stati individuati dei Centri di riferimento al fine di garantire una corretta diagnosi e la cura adeguata.³ La combinazione della terapia comportamentale con quella di tipo farmacologico è considerata il miglior approccio per la gestione del disturbo da deficit attentivo con iperattività.^{1,4,5} La terapia prevede l'utilizzo di atomoxetina e metilfenidato, considerato il farmaco di prima scelta.¹ Il Registro nazionale è finalizzato a quantificare la sindrome nella nostra realtà, a rendere omogenea su tutto il territorio nazionale la gestione dei pazienti e a valutare le eventuali reazioni avverse da metilfenidato e atomoxetina. Dopo trenta mesi dall'attivazione erano iscritti nel Registro 1.424 bambini.¹ La maggior parte ha assunto atomoxetina (54,8%). L'incidenza di reazioni avverse di qualsiasi tipo (a livello neurologico, psichiatrico, gastrointestinale, cardiaco, dermatologico, epatico e altro) è stata più elevata nei pazienti trattati con atomoxetina (52 su 781, 6,6% dei trattati) rispetto a quelli trattati con metilfenidato (11 su 643, 1,7% dei trattati). Il rischio cardiovascolare è stato valutato con ECG prima dell'inizio della terapia e in seguito ogni sei mesi.

Le reazioni avverse cardiovascolari da atomoxetina, verificatisi anche in bambini con ECG nei limiti prima del trattamento, rappresentano l'11,5% (6/52) del totale e secondo i dati della Rete nazionale di farmacovigilanza si tratta principalmente di alterazioni del tracciato elettrocardiografico. Secondo la letteratura, con questi farmaci si possono verificare palpitazioni, alterazioni della pressione arteriosa e del-

la frequenza cardiaca, angina e disritmie cardiache;¹ a oggi mancano dati consistenti sulle alterazioni dell'ECG in pazienti in terapia con questi farmaci.⁶ Nella scheda tecnica dell'atomoxetina tra gli eventi avversi cardiovascolari sono riportati palpitazioni, tachicardia e una speciale avvertenza relativa al possibile allungamento del tratto QT.

Nel caso di Andrea è possibile, ma non dimostrabile, che la contemporanea assunzione della sostanza omeopatica possa aver contribuito all'insorgenza della reazione avversa influenzando la farmacocinetica dell'atomoxetina.

Questo caso, nel 2008 insieme ad altri 3, ha contribuito a far emergere dall'analisi della banca dati GIF un segnale riguardando gli eventi cardiovascolari da atomoxetina.⁷

Sono attesi per agosto i primi risultati del più vasto studio osservazionale (500 mila soggetti) sulla valutazione del rischio cardiovascolare da farmaci utilizzati per l'ADHD.⁸

Michele Gangemi
pediatra di famiglia

Lara Magro
UO Farmacologia medica,

Azienda ospedaliera universitaria integrata, Verona

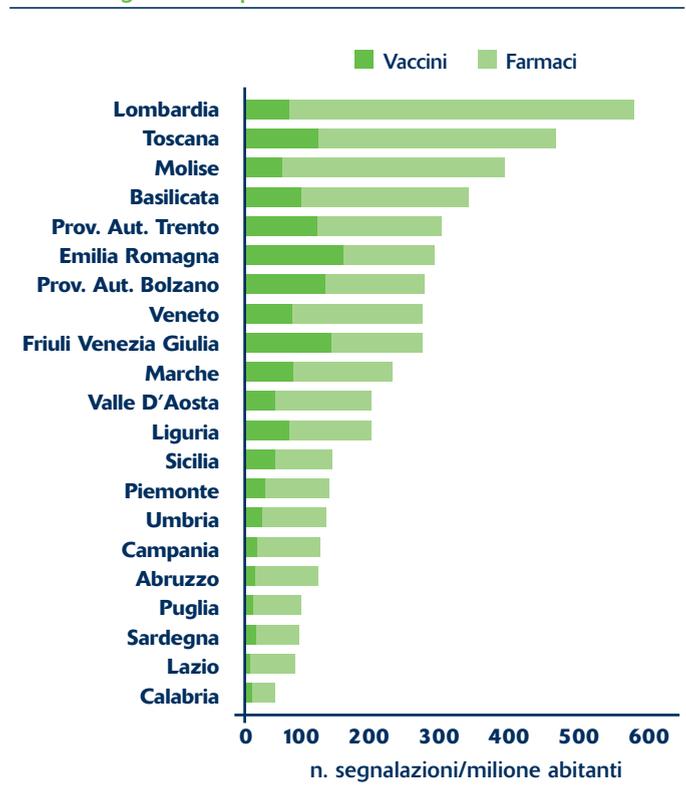
Bibliografia

1. Adverse Drug Reaction Bulletin 2010;193:1-7. **CDI** □□□
2. <http://www.iss.it/regi/cont.php?id=104&lang=1&tipo=45>
3. <http://www.regione.veneto.it/Servizi+alla+Persona/Sanita/Programmazione+Socio+Sanitaria/Salute+Mentale/Aree+Tematiche/ADHD+%28Disturbo+da+Deficit+Attentivo+con+Iperattivit%C3%A0%29.htm>
4. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86. **CDI** □□□
5. J Am Ac Child Adolesc Psychiatry 2009;48:484-500. **CDI** □□□
6. Drug Saf 2009;32:1097-100. **CDI** □□□
7. <http://www.gruppogif.org/>
8. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165858.htm>



>> segue da pagina 1

Tasso di segnalazione per farmaci e vaccini del 2009



La figura sopra mostra il tasso di segnalazione del 2009 nelle diverse regioni.

Con le sole eccezioni di Toscana (-3%), Puglia (-17%) e Abruzzo (-24%) le segnalazioni sono aumentate in tutte le regioni. L'aumento più vistoso è stato registrato in Molise (tasso di segnalazione da 41 a 387, 124 segnalazioni totali nel 2009). La Lombardia è la regione con il maggiore tasso di segnalazione (ben 581 segnalazioni per milione di abitanti con un incremento del 43% rispetto al 2008) e il maggior numero assoluto di segnalazioni (5.661, circa il 40% del totale). La variabilità è comunque alta e molte regioni densamente popolate quali la Sicilia, il Piemonte, la Campania, la Puglia e il Lazio hanno tuttora un tasso di segnalazione basso. Ciò rende possibile in prospettiva un'ulteriore crescita del sistema. Circa il 30% delle segnalazioni sono definite gravi, in gran parte perché è riferita l'ospedalizzazione o il prolungamento dell'ospedalizzazione, includendo 181 casi a esito fatale. I valori sono in linea con quanto segnalato negli anni precedenti e ribadiscono la rilevanza del problema delle reazioni avverse da farmaco, spesso sottovalutato dagli operatori sanitari. E' noto infatti che solo il 5% delle reazioni avverse che avvengono nella pratica medica viene segnalato.¹

Ma i dati relativi alla gravità delle reazioni diventano ancora più rilevanti se li associamo al fatto che almeno il 50% delle reazioni avverse, secondo quanto riportato in letteratura, può essere giudicato prevenibile e quindi anche evitabile.² E' evidente come investire in questo settore possa avere importanti ricadute non solo sulla salute pubblica ma anche sui costi del Servizio sanitario nazionale. Pochi sanno che spendiamo di più per spese sanitarie dirette legate alle reazioni avverse da farmaci rispetto a quanto spendiamo per prescrivere i farmaci.³

GARDA: LE REAZIONI AVVERSE IN GERIATRIA

Si è recentemente concluso lo studio GARDA (Geriatric Adverse Reaction Drug Assumption) che ha coinvolto sia medici sia infermieri di 3 reparti di geriatria dell'Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona. Lo scopo era di determinare l'incidenza delle reazioni avverse come causa di ricovero e durante la degenza in pazienti con età ≥ 65 anni. Sono stati arruolati 1.023 pazienti, di questi 354 (34,6%) hanno avuto una reazione avversa; in 114 pazienti (11,1% del totale) la reazione avversa è stata la causa del ricovero e in 256 pazienti (25,0% del totale) si è manifestata durante la degenza. Le reazioni avverse più segnalate sono state gli squilibri elettrolitici; al primo posto l'iponatriemia come causa di ricovero e l'ipokaliemia durante la degenza. I diuretici sono stati i farmaci più spesso coinvolti.

Fa riflettere il fatto che durante lo studio all'Unità di farmacologia medica siano pervenute solo 32 schede di segnalazione di reazione avversa relative ai pazienti entrati nel progetto GARDA.

Tra i farmaci più segnalati troviamo molecole di largo consumo come acido acetilsalicilico, amoxicillina, warfarin e farmaci inclusi nei programmi di monitoraggio tramite i registri AIFA quali exenatide, sorafenib o lenalidomide. Le informazioni sulle reazioni avverse provenienti dai registri e i progetti di farmacovigilanza attiva, che tuttora proseguono in molti reparti di Pronto soccorso negli ospedali della Lombardia, influenzano ovviamente il tipo di segnalazioni raccolte che non rispecchiano così l'utilizzo dei farmaci nella popolazione. Ciò spiega anche la bassa percentuale di reazioni gravi per alcuni di questi farmaci. Pur non essendo strettamente legate alla segnalazione spontanea queste segnalazioni forniscono però utili informazioni, come per esempio lo studio GARDA (vedi box). Vi è poi un effetto traino di questi progetti che potrà essere valutato solo una volta conclusi.

1. Drug Saf 2006;29:385-96.

2. Arch Intern Med 2008;168:1890-6.

3. J Am Pharm Assoc 2001;41:192-9.

Di seguito vengono riferiti e commentati alcuni segnali emersi nel corso del 2009. La lista completa dei segnali con il loro commento è disponibile sul sito web del GIF.

Metoclopramide e disturbi della visione

Al 31 dicembre 2009 nel database GIF erano presenti 12 segnalazioni (4 con età < 16 anni) relative a disturbi della visione durante il trattamento con metoclopramide da sola (11 casi) o in associazione (1 caso). La reazione più frequente è la diplopia (4 casi). Tutte le reazioni sono comparse con breve latenza (da 20 minuti a 2 giorni) dall'inizio del trattamento, sono rapidamente scomparse o migliorate alla sospensione e si accompagnano a disturbi di natura extrapiramidale (tranne i casi di offuscamento della visione, dove sono presenti farmaci per i quali tale reazione è nota). Queste reazioni extrapiramidali sono più frequenti nei bambini (aumento del rischio pari a 73),¹ soprattutto con dosaggi superiori a 0,5 mg/kg/die, compaiono di norma nei pri-

>> segue a pagina 6

>> segue da pagina 5

mi giorni di trattamento e si risolvono entro 24 ore dall'interruzione del farmaco.²⁻⁵ A causa della possibile comparsa di questi effetti nel 2004 il Ministero della salute ha deciso di controindicare l'uso nei bambini di età inferiore ai 16 anni.¹ Alcune schede tecniche riportano la comparsa di reazioni extrapiramidali di vario tipo, tra cui spasmi dei muscoli extraoculari con crisi oculogire.⁶

1. Nota informativa importante del Ministero della salute, marzo 2004.

2. Arch Dis Child 1980;55:310-12.

3. Optom Vis Sci 1989;66:179-80.

4. Pediatrics 2006;118:746-52. **CDI** ■■■

5. South Med J 2006;99:1290-1.

6. REFI

Lansoprazolo e rhabdomiolisi

Nel 2009 sono pervenute 2 segnalazioni di rhabdomiolisi in corso di terapia con lansoprazolo. Il primo caso riguarda una donna di 66 anni che ha sviluppato la reazione (CPK 29.273 UI/l) dopo circa 3 anni di trattamento con il farmaco alla dose di 30 mg/die. La paziente era affetta anche da artrite reumatoide e assumeva idrossiclorochina (200 mg/die), sempre da 3 anni. A seguito della sospensione di entrambi i farmaci la reazione si è risolta entro 10 giorni. Un secondo caso di rhabdomiolisi con insufficienza renale acuta (creatinina 8,86 mg/dl, CPK-MB 5.510 UI/l) si è sviluppato in un soggetto di 79 anni in terapia da più di 2 anni con lansoprazolo (30 mg/die) insieme a simvastatina (40 mg/die) e olmesartan-idroclorotiazide (20 mg/die). Dopo circa 10 giorni dalla sospensione di tutti e tre i farmaci si è avuta una completa risoluzione della reazione. Nella banca dati GIF è presente un altro caso di rhabdomiolisi con insufficienza renale acuta, correlato all'uso di omeprazolo, in un soggetto diabetico di 52 anni, in trattamento anche con glibenclamide-metformina da 17 mesi; ulteriori informazioni non sono riportate nella scheda, tranne quella relativa alla guarigione del paziente.

Complessivamente al 31 dicembre 2009 la banca dati GIF conteneva 61 segnalazioni di reazioni muscolo-scheletriche da inibitori di pompa: 12 da lansoprazolo, 13 da omeprazo-

lo, 7 da rabeprazolo, 6 da pantoprazolo e 23 da esomeprazolo. Le reazioni riguardano: 31 mialgie, 16 artralgie, 6 casi di debolezza muscolare, 3 rhabdomiolisi, 3 tendiniti, 2 artriti e 1 miopatia.

Un'analisi nel database del GIF ha confermato che tali farmaci sono tra le classi più coinvolte nella comparsa di questi eventi. Nonostante i disturbi muscolari siano noti per gli inibitori di pompa, la correlazione causale è ancora oggetto di indagine poiché allo sviluppo di queste reazioni possono contribuire molti altri fattori quali l'età, il dosaggio elevato, le malattie renali e le interazioni farmacologiche.¹ Sebbene nei casi discussi siano presenti fattori confondenti (per esempio farmaci concomitanti) è opportuno considerare la comparsa di possibili reazioni muscolari durante il trattamento con inibitori di pompa.

1. Curr Drug Saf 2007;2:47-63.

Natalizumab e alterazioni del ciclo mestruale

Al 31 dicembre 2009 nel database GIF erano presenti 3 segnalazioni di alterazioni del ciclo mestruale (1 menometrorragia, 1 oligomenorrea e 1 polimenorrea) verificatesi in tre donne (età media 40 anni) con sclerosi multipla in trattamento con natalizumab. Da questi casi emerge un'ampia variabilità nel tempo d'insorgenza della reazione dall'inizio della terapia (da 20 giorni a otto mesi). Per quanto riguarda l'esito, disponibile in 2 casi, vi è stato un miglioramento e una completa guarigione. Il database dell'OMS conteneva al 10 maggio scorso 37 segnalazioni di alterazioni del ciclo mestruale da natalizumab. I disturbi del ciclo mestruale non sono citati nella scheda tecnica europea, ma sono riportati in quella statunitense. Questa riporta, infatti, amenorrea (2%), ciclo mestruale irregolare (5%), cisti ovariche (2%) e dismenorrea (2-6%). Tali disordini sono citati anche in altre fonti.^{1,2} Le differenze nelle schede tecniche appaiono ingiustificate e sarebbe auspicabile un'uniformità d'informazione.

1. Merck Manual (ultima revisione: dicembre 2009)

2. J Am Pharm Assoc 2005;45:185-218.

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)

Focus Farmacovigilanza Anno XVI - n. 60, giugno 2010

Periodico trimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Proprietà di: Azienda Ospedaliera di Verona e Università degli Studi di Verona

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, M. Celebrano⁴, O. Codella³, A. Conforti¹, D. Costantini¹, F. Del Zotti⁴, P. D'Incau¹,

M. Donati¹, P. Dri⁷, G. Dusi², R. Fratton², M. Gangemi⁵, F. Guerrini⁴, R. Leone¹, L. Magro¹, P. Minuz³, U. Moretti¹, S. Opri¹, L. Pellizzari³, R. Satolli⁷, M. Smerghetto¹, M. Vezzani⁶, V. Visentin⁶

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 Pediatra di famiglia; ⁶ Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; ⁷ Zadig

Editore: Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

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

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

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