

# FOCUS

## farmacovigilanza



► M A G G I O 2 0 1 3 ◀

## I risultati dello studio europeo SALT

**Sinem Ezgi Gulmez**

professore associato di farmacologia clinica, Università di Bordeaux

**Nicholas Moore**

professore di farmacologia clinica, Università di Bordeaux

**M**olte reazioni avverse da farmaci sono state scoperte grazie alla segnalazione spontanea e ciò ha comportato importanti decisioni in termini di salute pubblica, fino al ritiro di alcuni farmaci dal mercato. Alcune volte, però, le decisioni da prendere non sono così chiare, come dimostra il caso della nimesulide (n.d.r. vedi box a lato), la cui epatotossicità ha richiamato molta attenzione. Nel corso dell'ultimo processo di arbitrato, le autorità regolatorie europee hanno chiesto che venisse realizzato uno studio sull'insufficienza epatica acuta associata a farmaci tale da portare al trapianto. E' partito così lo studio SALT (Study of Acute Liver Transplantation). Il vantaggio di studiare l'insufficienza epatica acuta associata a farmaci rispetto ai casi di epatotossicità più lievi è che tutti i casi sono registrati in liste d'attesa, per cui è possibile identificare tutti i casi in ogni paese, senza il rischio di perderne alcuni. Questi casi venivano confrontati con i dati relativi alle vendite e all'uso dei farmaci nello stesso paese, secondo un disegno cosiddetto di caso-popolazione.

Lo studio SALT ha coinvolto soggetti adulti in diversi paesi europei tra il 2005 e il 2007: Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo e Regno Unito. I pazienti con un'insufficienza epatica acuta sono stati individuati grazie ai registri locali o nazionali dei trapianti di fegato. Per ogni caso sono state determinate le possibili cause cliniche di insufficienza epatica e l'esposizione a FANS, a paracetamolo o ad altri farmaci nei 30 giorni precedenti alla data dei primi segni clinici o di laboratorio di insufficienza epatica.

In ogni paese sono state rilevate le vendite globali dei singoli

>> segue a pagina 8

## NIMESULIDE ED EPATOTOSSICITÀ

La nimesulide ha avuto numerose valutazioni a livello europeo a causa della sua epatotossicità.

**1998-1999** Prime segnalazioni di casi di epatotossicità da Israele, dove il farmaco era stato dapprima sospeso e quindi reimpresso sul mercato. Nello stesso periodo ci sono stati un caso in Portogallo e alcuni casi in un unico centro in Belgio.

**2002** Segnalazione di una concentrazione di casi (66) in Finlandia, che decide la sospensione alla commercializzazione e richiede una rivalutazione del profilo di sicurezza della nimesulide al CHMP dell'EMA. Nello stesso anno la Spagna ritira la nimesulide sul territorio nazionale.

**2002-2003** Il CHMP conclude che il profilo beneficio/rischio della nimesulide rimane positivo purché vengano modificate le raccomandazioni d'uso.

**2004** La conclusione del CHMP viene sostenuta dalla Commissione Europea che pubblica la decisione legalmente vincolante ad aprile 2004. Le informazioni del prodotto vengono modificate per controindicare il suo uso in pazienti con insufficienza epatica e per includere avvertenze sul rischio di epatiti, epatiti fulminanti (inclusi casi fatali), ittero e colestasi e per limitare la dose orale giornaliera a un massimo di 200 mg/die.

**2007** L'Agenzia del farmaco irlandese decide di sospendere la commercializzazione della nimesulide in seguito alla segnalazione da parte della National Liver Transplant Unit dell'Ospedale St. Vincent di 6 casi di insufficienza epatica grave tali da condurre al trapianto e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia irlandese.

Il CHMP e la Commissione Europea concludono che i benefici della nimesulide superano i rischi, ma che occorre restringere ulteriormente le indicazioni: il farmaco deve essere usato solo in seconda linea e deve essere aperta una nuova procedura che prenda in esame tutti i potenziali rischi e non solo quelli epatotossici. Durante la valutazione, il CHMP richiede che venga condotto uno studio sui centri trapianti europei (vedi articolo a fianco). Intanto l'Italia decide di modificare il regime di fornitura da ricetta ripetibile (RR) a ricetta non ripetibile (RNR) e quindi utilizzabile una sola volta.

**2012** Il Comitato conclude che il profilo beneficio/rischio di nimesulide non è più favorevole nell'uso cronico del "trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa" e che pertanto l'uso deve essere limitato esclusivamente al trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria sempre solo come farmaco di seconda linea, per il minor tempo possibile.

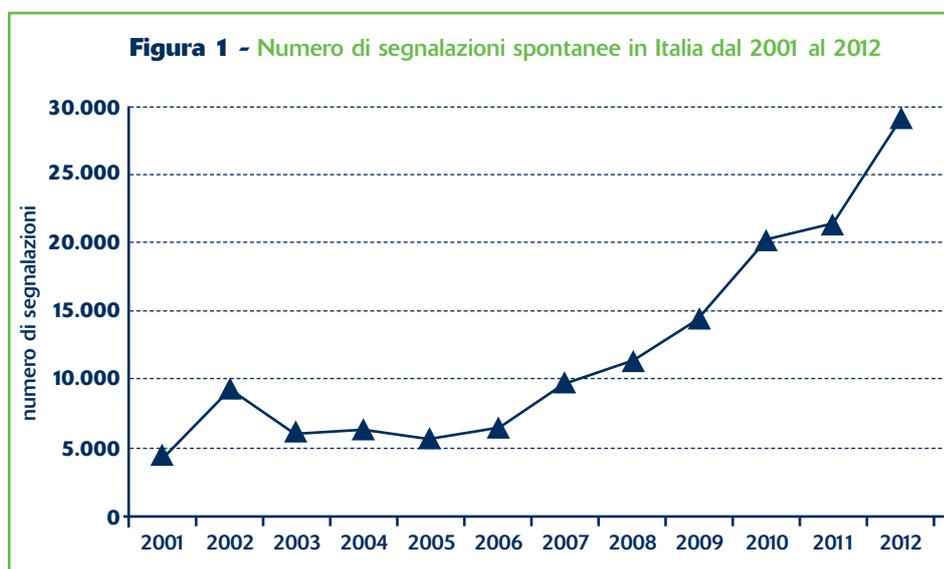
### Sommario

- 2 Sempre più in alto il numero di segnalazioni in Italia
- 4 Due secoli di storia per arrivare alla moderna farmacovigilanza
- 6 Antipertensivi in gravidanza: i rischi per il feto
- 7 La pancitopenia per i troppi farmaci di Artemisia

# Segnalazione spontanea in Italia sempre più in alto

I dati di segnalazione del 2012 pongono l'Italia tra i primi paesi in Europa

**S**aranno a breve pubblicati sul portale dell'AIFA<sup>1</sup> i dati relativi alla segnalazione spontanea in Italia nel 2012. I numeri sono ancora una volta sorprendenti (Figura 1): le segnalazioni sono state più di 29.000, in aumento del 35% rispetto al 2011. L'aumento è stato più consistente per le segnalazioni da farmaci (+41%) rispetto a quelle da vaccini (+7%). Il tasso di segnalazione (489 segnalazioni per milione di abitanti) ha ormai superato quello di paesi con una forte tradizione nella farmacovigilanza. Per esempio nel Regno Unito i dati pubblicati annualmente dall'Agenzia inglese MHRA mostrano un numero di segnalazioni abbastanza costante negli ultimi quattro



anni, con un tasso di segnalazione che nel 2012 ha raggiunto le 409 segnalazioni per milione di abitanti.<sup>2</sup> Chi ci legge con attenzione conosce,

anche perché è stato scritto più volte in questo bollettino, l'importanza che hanno avuto i Centri regionali di farmacovigilanza e i progetti di farmaco-

Tabella 1 - Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni italiane dal 2009 al 2012, ordinate per rango

Regione	Tasso di segnalazione				Rango			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
Toscana	457,6	510,4	852,0	1.213,5	2	3	2	1
Lombardia	575,8	866,7	945,0	1.199,7	1	1	1	2
Piemonte	124,4	143,8	157,9	482,6	14	16	13	3
Emilia-Romagna	277,5	295,6	281,3	457,0	6	6	5	4
Provincia Autonoma di Trento	291,4	262,8	266,7	328,7	5	8	7	5
Puglia	83,0	68,9	90,9	325,2	18	20	19	6
Basilicata	332,8	335,0	392,7	321,8	4	4	3	7
Campania	111,4	164,2	261,1	319,0	16	13	9	8
Friuli-Venezia Giulia	264,2	324,4	161,7	298,9	9	5	12	9
Veneto	265,9	546,8	263,7	290,3	8	2	8	10
Marche	219,2	176,4	200,5	258,9	10	10	10	11
Abruzzo	107,5	167,7	122,5	248,1	17	12	17	12
Calabria	43,3	49,7	71,5	236,0	21	21	21	13
Provincia Autonoma di Bolzano	266,4	173,2	186,1	226,7	7	11	11	14
Valle d'Aosta	187,5	93,8	78,7	173,2	11	18	20	15
Lazio	75,0	153,6	276,5	167,3	20	15	6	16
Sicilia	126,1	159,4	138,6	159,4	13	14	15	17
Umbria	117,6	98,2	140,4	146,1	15	17	14	18
Liguria	187,5	225,1	134,7	129,5	11	9	16	19
Sardegna	81,9	71,0	104,4	120,3	19	19	18	20
Molise	387,5	268,8	361,0	79,9	3	7	4	21

**Tabella 2 - Lista dei 15 farmaci più segnalati nel 2012**

	<b>N. segnalazioni</b>	<b>Reazioni gravi (%)</b>
Amoxicillina/acido clavulanico	1.361	21%
Warfarin	1.347	36%
Acido acetilsalicilico	936	43%
Lenalidomide	590	23%
Oxaliplatino	577	30%
Ketoprofene	560	31%
Amoxicillina	514	18%
Sorafenib	460	15%
Levofloxacina	457	35%
Ibuprofene	383	27%
Cetuximab	370	21%
Bevacizumab	367	31%
Ceftriaxone	365	42%
Paracetamolo	351	29%
Clopidogrel	306	34%

vigilanza attiva finanziati dall'AIFA per raggiungere questi risultati. Alcuni dati vanno comunque sottolineati, considerando l'andamento regionale negli ultimi anni (Tabella 1).

### Una crescita in tutte le regioni

La crescita della farmacovigilanza ha interessato ormai tutte le regioni. Lombardia e Toscana hanno abbondantemente superato nel 2012 le 1.000 segnalazioni per milione di abitanti ma, pur in presenza di una ampia variabilità, i numeri sono in crescita quasi dappertutto con Puglia, Piemonte e Calabria che nel 2012 hanno più che triplicato il loro tasso di segnalazione. Il numero di segnalatori è in costante aumento dal 2005 a oggi. Durante l'anno scorso circa 9.000 persone, in larga parte operatori sanitari, hanno contribuito al sistema della segnalazione, inviando almeno una scheda nel corso dell'anno. L'incremento ha interessato nel 2012 tutte le figure professionali coinvolte nel sistema, inclusi i medici di medicina generale che negli ultimi due anni avevano mostrato un calo nella partecipazione. In incremento sono anche le segnalazioni da parte di cittadini, i quali sono stati coinvolti nella continuazione del progetto nelle farmacie aperte al pubblico di cui abbiamo già parlato in passato (*Focus Farmacovigilanza* maggio 2011). La nuova fase, i cui risultati si vedranno in particolare quest'anno, ha visto l'adesione di altre 6 regioni oltre al Veneto.

Analizzando la provenienza delle segnalazioni troviamo anche le prime ricadute sul sistema della nuova legislazione europea di farmacovigilanza. Nel 2012 oltre metà delle segnalazioni provengono come al solito da medici ospedalieri, ma troviamo per la prima volta 160 schede inviate da personale operante in centri antiveneni, sulla base della nuova definizione di reazioni avverse che include i sovradosaggi, l'abuso e il misuso.

### Il commento alla situazione

Il commento alla situazione non può che essere ampiamente positivo, anche alla luce dei dati relativi ai primi cinque mesi del 2013. In questa prima parte dell'anno infatti le segnalazioni sono ulteriormente aumentate del 60% rispetto allo stesso periodo nell'anno precedente. Se confermato, questo andamento porterebbe il tasso

di segnalazione italiano a livelli impensabili qualche anno fa. E' difficile dire fino a quando potrà continuare questo incremento. E' evidente che la crescita sarà possibile solo in presenza di una continua attività di formazione/informazione da parte dei Centri regionali. Il numero di segnalatori, se messo in relazione al numero totale, evidenzia quanto spazio ancora ci sia per migliorare il sistema. E' auspicabile che l'AIFA, a fronte di risultati così importanti continui a sostenere, coordinandole, le attività e i progetti dei Centri regionali, proseguendo soprattutto nel loro finanziamento.

### I farmaci più coinvolti

Ai primi posti tra i farmaci segnalati troviamo l'amoxicillina, il warfarin e l'acido acetilsalicilico e questa non è una novità, visto che sono ai primi tre posti già da qualche anno. La lista comprende altri farmaci di largo utilizzo come i FANS (ketoprofene e ibuprofene) ma anche farmaci a uso più specifico come la lenalidomide, l'oxaliplatino o il sorafenib (Tabella 2). L'elevato numero di segnalazioni consente in ogni caso una efficace ricerca dei segnali. Anche da questo punto di vista la situazione è molto positiva. L'AIFA assieme ai Centri regionali di farmacovigilanza continua nell'analisi periodica delle segnalazioni che porta alla pubblicazione dei segnali più rilevanti. La tabella 3 elenca quelli del 2012 relativi ai farmaci recentemente pubblicati dall'Agenzia. Oltre all'analisi dei dati nazionali, l'AIFA e i Centri regionali sono fortemente impegnati con l'Agenzia Europea nell'analisi dei segnali della banca dati europea Eudra-vigilance.

Nel 2012 è proseguita anche l'analisi delle segnalazioni da vaccino, condot-

**Tabella 3 - Gli 8 segnali del 2012**

<b>Segnale</b>	<b>Tipologia</b>	<b>Semestre 2012</b>
Benzodiazepine e rabdomiolisi	nuova	1°
Incretine e pancreatite	classe	1°
Pioglitazone e carcinoma della vescica	classe	1°
Inibitori di pompa protonica e impotenza	classe	1°
Cortisonici e singhiozzo	nuova	1°
Erlotinib e sindrome mano-piede	nuova	1°
Natalizumab e trombocitopenia	nuova	1°
Rupatadina e alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco	nuova	2°

ta da AIFA in collaborazione oltre che con i Centri regionali di farmacovigilanza con esperti nominati dalle Prevenzioni regionali e con la Direzione della Prevenzione nazionale. E' da poco disponibile sul sito dell'AIFA il rap-

porto sulla sorveglianza degli eventi avversi da vaccini relativa al 2011.<sup>3</sup>

#### Bibliografia

1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
2. MHRA Annual statistics 2011/2012

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesources/con224445.pdf>

3. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia-anno-2011>

## Due secoli di valutazione dei rischi da farmaci

La sicurezza dei farmaci, dall'arsenico al rosigitazione, attraverso duecento anni di storia del *New England Journal of Medicine*

**I**l *New England Journal of Medicine* ha pubblicato una serie di articoli in occasione dei 200 anni di vita della rivista. Uno era focalizzato sulla valutazione dei rischi da farmaci attraverso due secoli di articoli del giornale.<sup>1</sup> A scriverlo è stato chiamato Jerry Avorn, noto clinico della Harvard Clinical School e direttore della Divisione di farmacoepidemiologia e farmacoeconomia del Brigham and Women Hospital, entrambe a Boston.

### Una ricetta fantasiosa

La lettura degli articoli del *New England* attraverso i secoli è molto istruttiva a partire dal primo numero della rivista (gennaio 1812), che contiene un articolo, *Remarks on angina pectoris*, nel quale John Warren descrive la terapia di un paziente anginoso, al quale era stato prescritto "di prendere oppio ed etere, o la gomma fetida; di fare pediluvi in acqua calda e, sotto il controllo di un medico, di essere salassato... il nitrato di argento era prescritto nella soluzione". La prescrizione di tabacco chiudeva la ricetta. Come si vede, non c'era un approccio sistematico per determinare quali terapie fossero efficaci, con un accettabile livello di rischio, e quali fossero semplicemente tossiche.

Questa confusione è ben illustrata da un articolo di due anni dopo sull'arsenico, che sottolineava come "i benefici effetti del rimedio non sono evidenti finché talvolta il suo uso è stato in-

terrotto", un metodo perfetto, sottolinea Avorn, per confondere la valutazione di efficacia (in questo caso nulla), con gli effetti avversi. L'autore dell'articolo del 1814 descrive un paziente nel quale il trattamento con arsenico era stato interrotto a causa di eruzioni cutanee che sono la caratteristica della sua tossicità. Il dottor Kinglake, estensore dell'articolo, scriveva che "in questa situazione è naturale per il paziente negare al farmaco ogni effetto positivo, attribuendo il beneficio più all'interruzione che all'efficacia del medicamento". In realtà, spiegava, l'arsenico aveva avuto un forte effetto stimolante che aveva impedito alla azione benefica di essere osservabile". Questa "eccitazione da arsenico" era stata "confusa con una continuazione immodificata della malattia primitiva". La raccomandazione del dottor Kinglake era perciò di continuare la terapia per almeno tre mesi, nonostante i segni e i sintomi di tossicità. Per fortuna, almeno il commento del *New England*, pubblicato sullo stesso numero della rivista, diceva saggiamente: "Non possiamo tacere la nostra apprensione che tali trattamenti possano costituire le fondamenta di un successivo danno irreparabile e che l'uso generalizzato in questa maniera del farmaco non debba essere raccomandato".

### Farmaco o non farmaco?

Nello stesso anno, un *case report* da Dublino sottolineava la difficoltà di determinare se una particolare sindrome fosse un effetto avverso o una nuova malattia non correlata con il farmaco o, più problematico, la conseguenza dell'interruzione precoce della terapia (ancora!). Il paziente, trattato con mercurio, aveva sviluppato una grave eruzione cutanea, febbre a 40°, tachi-

cardia a 130 battiti/min, cefalea, nausea, convulsioni, vesciche che secernevano liquido, una desquamazione così grave che "larghi pezzi di cute si staccavano dalle mani, così interi da sembrare guanti". Nonostante il titolo dell'articolo fosse *Descrizione di una malattia prodotta dall'uso del mercurio* e nonostante l'autore scrivesse che "la cura di questa malattia è molto semplice. Consiste, prima di tutto, nel rimuovere la causa scatenante e quindi i suoi effetti", poi aggiungeva che "in qualche caso la continuazione della terapia con mercurio è appropriata". Perché, sebbene questa sindrome devastante potrebbe essere causata "da un incauto uso di mercurio", potrebbe anche "essere causata, in forma aggravata, da una troppo precoce interruzione della terapia". Questa confusione nell'attribuire le sindromi causate da farmaci ad altre cause era frequente.

### Una materia da gettare ai pesci

Per l'uso sistematico degli studi clinici randomizzati bisognerà aspettare altri 130 anni. Ma già alla fine del primo secolo di pubblicazioni, nel 1909, il decano della Harvard Medical School valutava saggiamente il rapporto rischi-benefici: "Io credo fermamente che se l'intera materia medica fosse gettata in fondo al mare, sarebbe il bene dell'umanità e il peggio per i pesci".

La situazione, però, peggiorò ulteriormente all'inizio del 20° secolo, per la proliferazione delle medicine di marca, prodotte industrialmente, che divenne negli Stati Uniti uno scandalo nazionale. I produttori non erano obbligati a rendere pubblici i componenti dei propri preparati né a documentare sicurezza ed efficacia. Nel 1906 Wiley, che era a capo della commissione sul Pure Fo-



od and Drugs Act, che costituì la base dell'FDA, scriveva che la sua commissione "desiderava realizzare la nuova legge con il minimo disturbo per gli affari e con i minimi inconvenienti per i produttori (di medicine) e i commercianti del paese".

### Il dramma della sulfanilamide

Ma nel 1937 la tragedia della preparazione della sulfanilamide in dietilene glicole, un antimicrobico che uccise più di 100 bambini, spinse l'opinione pubblica inferocita a richiedere che l'FDA obbligasse i produttori di farmaci a provare che non fossero tossici prima della commercializzazione. Accanto alla richiesta di maggiore potere per l'FDA sorgeva la richiesta di maggiore preparazione dei medici. Il dottor Grabfield, dell'Harvard Medical School, sottolineava che "i deficit nella conoscenza dei medici contribuivano a peggiorare il problema della sicurezza dei farmaci" e che l'insegnamento della farmacologia e della medicina preventiva "è carente in molte università. Dopo la laurea deve diventare un impegno per le autorità sanitarie prendere i medici sotto la loro giurisdizione, consci di queste mancanze riguardo alla terapia". Sembrano i discorsi ascoltati in questi ultimi anni in innumerevoli convegni e congressi.

Gli Stati Uniti si salvarono dal disastro della talidomide, nel 1961, grazie a una attenta e scrupolosa farmacista dell'FDA, che impedì la registrazione del far-

maco. Ma l'eco del disastro portò a una serie di riforme legislative che diedero all'FDA il potere di chiedere di dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci.

### Le pagine su rofecoxib e rosigitazione

Negli anni recenti il *New England Journal of Medicine* ha giocato un ruolo fondamentale nello sviluppo della sicurezza dei farmaci, soprattutto con i casi del rofecoxib e del rosigitazione. Non è qui il caso di ripercorrere le tappe della vicende di questi due farmaci, di cui *Focus Farmacovigilanza* si è occupato ampiamente (novembre 2004-giugno 2010), ma è utile ricordare che nel primo caso la pubblicazione sul *New England* di due *Expressions of concern* – riferentesi al modo col quale erano state date le informazioni di sicurezza dello studio VIGOR (2005) e alla omissione selettiva di dati sulle reazioni avverse da parte dello sponsor dello studio (2006) – hanno avuto un grande peso nella valutazione da parte dell'opinione pubblica e dei governi sulla necessità di una maggiore attenzione ai problemi di sicurezza. L'obbligo della registrazione degli eventi avversi su *clinicaltrials.gov* è una conseguenza positiva della storia del rofecoxib.

La vicenda del rosigitazione ha avuto anch'essa il suo peso: dopo la sua sospensione, documenti importanti dell'Institute of Medicine e del Government Accountability Office si sono posti il problema di come un farmaco con un rischio doppio di infarto mio-

cardico o ictus possa essere stato usato da più di 20 milioni di americani per oltre 5 anni senza che il rischio fosse chiaramente avvertito. Il dibattito che si è aperto ha sottolineato l'inadeguatezza della FDA e del solo sistema della segnalazione spontanea nel far fronte al problema della sicurezza dei farmaci. Da questa constatazione è partito il sistema sentinella, un sistema di sorveglianza in grado di valutare in tempo reale i database di oltre 100 milioni di americani, che è ora operativo.

In conclusione, 200 anni dopo che gli articoli del *New England Journal of Medicine* raccomandavano di trattare i pazienti anche durante gli effetti avversi di arsenico e mercurio, la valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci è diventata molto più sofisticata. Rimane la necessità che la comunità scientifica e le agenzie regolatorie si battano continuamente e apertamente per la tutela della salute pubblica, dato che enormi interessi economici spingono verso un uso del farmaco più attento all'andamento dei titoli in borsa che ai problemi di sicurezza. La battaglia per una maggiore trasparenza delle informazioni, per una migliore attenzione alla definizione del profilo beneficio rischio dei farmaci non si vince una sola volta, ma richiede di essere continuamente combattuta.

Mauro Venegoni

#### Bibliografia

1. *N Engl J Med* 2012;367:193-7. **CDI** □□□



## DALLE AGENZIE

### Diane® e tromboembolismo

#### Che cosa succede

Il Gruppo per il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate dell'EMA (CMDh) ha fatto propria la raccomandazione del Comitato di farmacovigilanza per la valutazione del rischio (PRAC) sul Diane 35® e i relativi generici (ciproterone acetato 2 mg più etinilestradiolo 35 microgrammi) riguardo al loro uso e al rischio tromboembolico (vedi anche *Focus Farmacovigilanza* gennaio 2013).

#### Qual è il problema

L'Agenzia dei medicinali francese

(ANSM) ha deciso di interrompere la commercializzazione del Diane 35® e dei relativi generici sulla base dei dati di una revisione nazionale da lei condotta sui benefici e rischi del farmaco. La revisione ha rilevato gravi eventi tromboembolici e l'esteso uso *off label* di questo medicinale come solo contraccettivo. L'EMA, su richiesta dell'Agenzia francese, ha analizzato tutti i dati a disposizione e ha concluso che i benefici di questa pillola superano i rischi, a condizione però che siano adottate misure per ridurre al minimo il rischio di tromboembolismo.

#### Conclusioni

Il Diane 35® va usato esclusivamente per il trattamento dell'acne da moderata a grave androgeno dipendente e/o di irsutismo nelle donne in età riproduttiva. Inoltre deve essere adoperato solo in caso di insuccesso di alternative terapeutiche, quali terapie topiche e antibiotici per via orale. Non va mai usato a scopo semplicemente contraccettivo e non va mai associato a un altro contraccettivo ormonale.

EMA, maggio 2013, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)



# Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Marco Tuccori**

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

## Farmaci antipertensivi in gravidanza: un aggiornamento

Circa l'1-5% delle donne sviluppa disturbi ipertensivi durante la gravidanza e una certa parte di esse viene trattata con farmaci antipertensivi.<sup>1</sup> L'ipertensione gestazionale aumenta il rischio di preeclampsia<sup>1</sup> ed è stata associata a esiti di gravidanza negativi, quali aborto spontaneo, riduzione della crescita intrauterina e parto prematuro.<sup>2</sup>

### Effetti legati all'ipertensione o ai farmaci?

La possibilità che alcuni degli effetti sopra elencati possano essere associati all'ipertensione stessa, piuttosto che ai farmaci utilizzati per il suo trattamento o a entrambi, è attualmente dibattuta.<sup>3</sup> Uno studio retrospettivo di coorte pubblicato nel 2013 ha valutato un campione di donne ipertese in gravidanza esposte o non esposte a farmaci antipertensivi.<sup>3</sup> Nel corso dello studio, su 100.029 gravidanze registrate 1.964 donne hanno sviluppato un'ipertensione cronica e circa 620 neonati sono stati esposti ad almeno un farmaco antipertensivo (atenololo o metildopa).

Rispetto a gestanti non ipertese non trattate con farmaci antipertensivi, le donne ipertese esposte ad antipertensivi avevano un rischio superiore di riduzione della crescita intrauterina (7,2% rispetto a 2,1%, odds ratio aggiustato 4,27,  $p < 0,001$ ), dimensioni del feto ridotte per età gestazionale (3% rispetto a 1,7%, odds ratio aggiustato 2,23,  $p < 0,005$ ) e parto pretermine (prima delle 37 settimane 22,9% rispetto a 8,0%, odds ratio aggiustato 3,69,  $p < 0,001$ ). Un rischio simile è stato individuato anche quando sono state confrontate donne ipertese non trattate rispetto a donne non ipertese non trattate. Gli autori concludono che l'ipertensione cronica è un fattore di rischio indipendente e significativo di eventi avversi perinatali.

### ACE inibitori, sartani, betabloccanti e calcioantagonisti

L'esposizione ad ACE inibitori (e forse ai sartani)<sup>4</sup> in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, è stata associata a una fetopatia caratterizzata da ipotensione fetale, anuria-oligohidramnios, riduzione della crescita, displasia tubulare renale e ipoplasia delle ossa craniche.<sup>5</sup> Sebbene inizialmente si ritenesse che l'uso di ACE inibitori nelle fasi iniziali della gestazione non si associasse ad anomalie congenite, uno studio pubblicato nel 2006 osservava che l'esposizione agli ACE inibitori nel primo trimestre si associava in realtà a un aumento del rischio di malformazioni maggiori di 2,7 volte rispetto ai controlli non esposti (vedi Focus n. 46, agosto 2006).<sup>6</sup>

Un altro studio<sup>7</sup> di confronto tra l'uso di enalapril, limitatamente al primo trimestre di gravidanza, e un controllo che assumeva

enalapril anche nelle fasi tardive di gestazione, ha individuato un rischio tre volte maggiore di anomalie congenite nelle pazienti che continuavano a usare il farmaco oltre il primo trimestre. Una ricerca più recente non ha rilevato particolari rischi per il feto legati all'uso di ACE inibitori o sartani nelle fasi precoci della gravidanza.<sup>8</sup> Pertanto la possibilità di trarre conclusioni sulla sicurezza d'uso degli ACE inibitori durante periodi gestazionali specifici è attualmente limitata da dati insufficienti o contrastanti.

Uno studio britannico di coorte del 2013<sup>9</sup> ha valutato la prevalenza di anomalie congenite nella prole di donne esposte a farmaci antipertensivi ( $n=341$ ) nelle fasi precoci della gravidanza, confrontando il rischio di anomalie congenite tra utilizzatrici di vari farmaci e donne non esposte ad antipertensivi nei primi mesi di gestazione ( $n=682$ ). La prevalenza di anomalie congenite nelle donne esposte era 23,5 per mille gravidanze rispetto a 20,9 nelle donne non esposte (rischio relativo 0,9, limiti di confidenza al 95% da 0,4 a 2,2). L'esposizione ad ACE inibitori (rischio relativo 3,8, limiti di confidenza al 95% da 0,9 a 16,0), betabloccanti (rischio relativo 2,8, limiti di confidenza al 95% da 0,7 a 11,9) e calcioantagonisti (rischio relativo 1,3, limiti di confidenza al 95% da 0,1 a 12,4) aumenta in maniera non statisticamente significativa il rischio di anomalie genitili. Sulla base dei risultati ottenuti e in considerazione delle limitazioni dello studio, gli autori sconsigliano l'uso di ACE inibitori nel primo trimestre di gravidanza. L'uso dei calcioantagonisti è stato correlato a difetti negli arti in studi su modelli animali,<sup>10</sup> mentre uno studio condotto su un campione molto limitato di gestanti esposte a calcioantagonisti non ha individuato rischi particolari.<sup>11</sup>

Alcuni autori<sup>12</sup> hanno identificato un rischio potenziale di ridotta estrazione di ossigeno a livello cerebrale neonatale in un campione molto limitato di bambini pre termine ( $n=49$ ) nati da donne esposte a labetalolo e/o solfato di magnesio durante la gravidanza. Lo stesso effetto non è stato osservato per la nifedipina. Non è noto se questo danno possa avere delle sequele specifiche.

**Marco Tuccori**

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

### Bibliografia

1. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:447-63.
2. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410-6. **CDI NS**
3. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:301.e1-6. **CDI □□□**
4. *Klin Padiatr* 2011;223:10-4.
5. *Am J Med* 1994;95:451-6. **CDI NS**
6. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51. **CDI ■■■□**
7. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:633-46. **CDI NS**
8. *Reprod Toxicol* 2011;31:540-5. **CDI NS**
9. *Pharmacotherapy* 2013;DOI:10.1002/phar.1212. **CDI NS**
10. *Teratology* 1989;40:668-9. **CDI NS**
11. *Am J Obstet Gynecol* 1996;974:823-8. **CDI NS**
12. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;DOI:10.3109/14767058.2013.766695.



# I tanti farmaci di Artemisia

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

Artemisia, 84 anni, è in trattamento cronico con furosemide, valsartan/idroclorotiazide per un'ipertensione arteriosa, metotrexato da diversi anni (50 mg/settimana per via intramuscolare) per un'artrite reumatoide, allopurinolo (300 mg/die) per un'iperuricemia e alendronato (70 mg/settimana) per l'osteoporosi.

Nei primi giorni di ottobre dello scorso anno, dopo una visita neurologica per un sospetto decadimento cognitivo, Artemisia viene posta in terapia con venlafaxina 75 mg/die. A metà mese viene ricoverata in ospedale per sincope, febbre e sospetta infezione delle vie urinarie per cui inizia un trattamento con ciprofloxacina (500 mg 2 volte al giorno per 6 giorni).

Alla fine del mese di ottobre Artemisia viene rimandata a casa.

Per la comparsa di una progressiva inappetenza con astenia marcata, rallentamento psicomotorio e comparsa di vertigine, a metà novembre viene però nuovamente ricoverata in ospedale. La TC encefalo e la visita otorinolaringoiatrica non rilevano patologie in atto; gli esami ematici mostrano invece una leucopenia (globuli bianchi  $0,3 \times 10^9/l$ ), una trombocitopenia ( $12.000/mm^3$ ) e un rialzo della PCR. Viene impostata una terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam (2,25 g ogni 8 ore, modificando il dosaggio in funzione della clearance della creatinina). La donna viene inoltre trattata con fattori di stimolo delle colonie granulocitarie, con adeguato supporto nutrizionale e proteico endovenoso.

Le condizioni generali continuano, però, a peggiorare e ad aggravarsi con manifestazioni di sanguinamento orale e la comparsa di ecchimosi sparse prevalentemente agli arti inferiori. La donna viene pertanto sottoposta a un agoaspirato midollare che risulta essere "ipocellulare con note displastiche, con pancitopenia verosimilmente iatrogena". Sulla base dell'esame viene aggiunto in terapia il metilprednisolone per via endovenosa (40 mg al giorno). Gli esami ematochimici continuano a rilevare una pancitopenia grave (piastrine  $5.000/mm^3$ ) e persistente, non responsiva alla terapia. Secondo le ultime informazioni disponibili, le condizioni generali della paziente sono progressivamente peggiorate con la comparsa di sopore e graduale incremento nel numero e nell'estensione delle ecchimosi.

## Il primo caso nella Rete nazionale di farmacovigilanza

Nel caso di Artemisia il medico curante ha segnalato al responsabile di farmacovigilanza della ASL referente una sospetta reazione avversa da venlafaxina e/o da ciprofloxacina. La scheda tecnica della venlafaxina riporta come eventi avversi con frequenza non definita casi di trombocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia. In letteratura a oggi è riportato un caso di agranulocitosi in seguito alla somministrazione del farmaco in una donna di 70 anni, rientrato totalmente con la sospensione del farmaco stesso.<sup>1</sup>

Tra gli effetti indesiderati rari della ciprofloxacina sono riportati casi di pancitopenia, leucopenia, agranulocitosi e depressione midollare; tali reazioni però si sviluppano dopo pochi giorni dall'inizio della terapia.<sup>2</sup>

Nell'eziologia della reazione avversa da farmaco segnalata, considerata la sequenza temporale degli eventi, da un punto di vista farmacologico si deve ipotizzare una compartecipazione del metotrexato nell'insorgenza della grave reazione avversa.

In letteratura sono riportati solo due casi in cui la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e metotrexato, somministrati a bambini affetti da una patologia oncologica, ha determinato una grave interazione farmacocinetica che ha portato anch'essa ad una tossicità ematica.<sup>3</sup> Da un punto di vista farmacologico è verosimile ipotizzare che la cosomministrazione di questi due farmaci abbia determinato nella donna in questione un incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ascrivibile all'inibizione del trasporto tubulare renale del metotrexato da parte della ciprofloxacina, che ha condotto quindi a una depressione dell'attività del midollo osseo, con soppressione dell'ematopoiesi, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosi, eosinofilia, anemia, ipogammaglobulinemia,

emorragie a varia localizzazione, setticemia, anemia aplastica, linfadenopatie e disordini linfoproliferativi.

Nei pazienti in terapia con ciprofloxacina e metotrexato, soprattutto in quelli anziani, sarebbe importante monitorare i livelli plasmatici di metotrexato, in modo da poter valutare la posologia corretta.

Sebbene il metotrexato sia un farmaco di elezione per il trattamento dell'artrite reumatoide, solo recentemente sono stati riportati in letteratura segnali di possibili interazioni con la ciprofloxacina.<sup>4</sup>

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza, dal 2001 al 31 dicembre 2012, le reazioni che coinvolgono l'apparato emopoietico da ciprofloxacina sono il 3,5% (del totale delle reazioni avverse da ciprofloxacina), quelle da venlafaxina il 10,5% (del totale delle reazioni avverse da venlafaxina) e quelle da metotrexato il 13,8% (del totale delle reazioni avverse da metotrexato); non è stata segnalata invece nessuna reazione da interazione tra ciprofloxacina e metotrexato, fatta eccezione per il caso sopra descritto, che risulta essere il primo.

**Andrea Nisic<sup>1</sup>, Laura Spoldi<sup>1</sup>, Marco Gambera<sup>1</sup>,  
Carla Carnovale<sup>2</sup>, Valentina Perrone<sup>2</sup>, Stefania Antoniazzi<sup>2</sup>  
e Sonia Radice<sup>2</sup>**

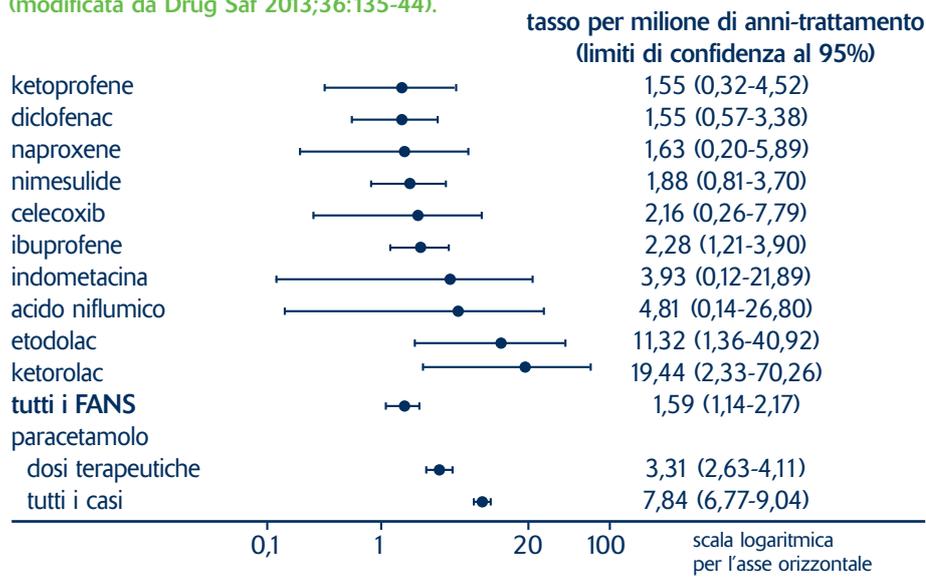
<sup>1</sup> Servizio Farmaceutico ASL Bergamo

<sup>2</sup> Unità Operativa Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

### Bibliografia

1. J Clin Psychopharmacol 2000;20:490-1. **CDI** □□□
2. Product Information: Cipro(R), ciprofloxacin hydrochloride tablets, ciprofloxacin oral suspension. Bayer Pharmaceuticals Corporation, West Haven, CT, 10/2004.
3. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:321-2. **CDI** NS
4. Médecine et maladies infectieuses 2013;43:35-41. **CDI** □□□

**Tassi di insufficienza epatica acuta seguita da trapianto in soggetti esposti a FANS o paracetamolo, espressi in casi per milione di anni-trattamento (MTY) (modificata da Drug Saf 2013;36:135-44).**



FANS e del paracetamolo in modo da poter stimare i tassi di insufficienza epatica acuta seguita da trapianto in soggetti esposti a FANS, espressi in casi per milione di anni-trattamento (MTY).<sup>1,2</sup> Su 62 centri per il trapianto di fegato 52 hanno contribuito a fornire i dati. Di 9.479 pazienti identificati nelle liste di attesa per il trapianto di fegato in un periodo di 3 anni, 600 (6%) avevano un'insufficienza epatica acuta: 219 (36%) avevano cause cliniche, 62 (11%) non avevano né un'esposizione a farmaci né cause cliniche, mentre 301 (52%) avevano avuto un'esposizione a farmaci senza cause cliniche. Tra questi ultimi, 40 erano stati esposti a FANS. I tassi per MTY (vedi figura) erano 1,59 per tutti i FANS nel loro insieme, 2,28 per l'ibuprofene, 1,88 per la nimesulide e 1,55 per il diclofenac. Il tasso per i casi associati al paracetamolo a dosaggio normale era 3,31 rispetto a 7,84 quando venivano considerati i casi di overdose intenzionale o non intenzionale. I tassi per tutti i FANS nel loro insieme erano quasi 4 volte superiori (limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 12,5) in Irlanda rispetto agli altri paesi messi insieme.<sup>3</sup> Il rischio di insufficienza epatica acuta tale da portare al trapianto era molto piccolo e non sono emerse differenze tra i FANS più usati, come nimesulide, diclofenac e ibuprofene. Ma a che cosa si può ascrivere allora la differenza tra segna-

lazioni spontanee e studi epidemiologici? Potrebbero esserci differenze nella sensibilità dei pazienti dei vari paesi ai farmaci sulla base di predisposizioni genetiche o fattori ambientali (per esempio l'uso di birra?) o potrebbero invece entrare in gioco diversi fattori umani, come per esempio un *bias* di notorietà per il quale la comparsa della notizia sui *media* comporta un aumento delle segnalazioni, o ancora in paesi con pochi specialisti l'intima convinzione di un'unica persona che il farmaco sia dannoso, con l'aumento in tal modo della segnalazione mirata di casi esposti al farmaco piuttosto che ad altri farmaci.

Nella farmacovigilanza, come in altri settori, è bene avere un sano scetticismo: senza dimenticare il principio di precauzione occorre considerare la possibilità di *bias* e bisogna disegnare studi adeguati.

Nel caso della nimesulide il rischio di epa-

totossicità non sembra essere peggiore rispetto a quello di altri farmaci. Ma in medicina non vi sono certezze definitive e senza dubbio il tema va tenuto sotto osservazione. In particolare un aumento del tasso di 2-3 volte di insufficienza epatica acuta rispetto a quello associato a dosi normali di paracetamolo richiederebbe senza dubbio ulteriori approfondimenti.<sup>4</sup> *Le pubblicazioni sullo studio SALT sono riportate in bibliografia alle voci 1, 2, 3, 5.*

#### Bibliografia

1. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:605-16. **CDI** □□□
2. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:851-6. **CDI** □□□
3. Drug Saf 2013;36:135-44. **CDI** ■□□
4. Brit Med J 2013;346:f1519. **CDI** □□□
5. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:160-7. **CDI** □□□

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

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

**Focus Farmacovigilanza** Anno XIX - n. 76, maggio 2013  
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. Magro<sup>4</sup>

C. Biagi<sup>2</sup>, A. Capuano<sup>1</sup>, A. Conforti<sup>4</sup>, R. Leone<sup>4</sup>, O. Leoni<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>4</sup>, D. Motola<sup>2</sup>, AL. Rivolta<sup>3</sup>, G. Roberto<sup>2</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>5</sup>, S. Scotto<sup>3</sup>, L. Sportiello<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Centro FV Campania, <sup>2</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>3</sup> Centro FV Lombardia, <sup>4</sup> Centro FV Veneto, <sup>5</sup> Zadig

**Comitato di collaborazione scientifica**  
E. Arzenton<sup>1</sup>, C. Barbui<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>2</sup>, O. Codella<sup>2</sup>, F. Del Zotti<sup>3</sup>, P. D'Incau<sup>4</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, M. Gangemi<sup>3</sup>, P. Minuz<sup>2</sup>, S. Opre<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>2</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>2</sup>, E. Viola<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

<sup>2</sup> Medici universitari/ospedalieri, <sup>3</sup> Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, <sup>4</sup> Farmacisti, <sup>5</sup> Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

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

**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)  
**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, 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.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.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.