

FOCUS

farmacovigilanza

► SETTEMBRE 2013 ◀



Interazioni farmacologiche e fumo

Cristiano Chiamulera¹ e Giampaolo Velo^{1,2}

¹ Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona

² Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Fumo di sigaretta: che cosa si sta inalando?

Negli ultimi anni si è sviluppata sempre più una coscienza igienico-sanitaria che sta gradualmente portando a stili di vita e di alimentazione più sani. Il consumatore di ogni livello socio-culturale è oggi in grado di leggere gli ingredienti del prodotto che intende acquistare e di fare una scelta in base alle sue conoscenze sui potenziali fattori di rischio, allergie o indicazioni dietetiche. La "Composizione del prodotto" è ormai disponibile su tutte le confezioni. O quasi tutte, manca infatti sul pacchetto di sigarette. Questo è il paradosso di una società sempre più attenta e sensibile a stili di vita sani e corretti.

Può il farmaco comportarsi in modo diverso nel fumatore?

Il fumo di tabacco contiene più di 4.000 sostanze.¹ Molte di queste sono cancerogene, nocive in acuto e in cronico, potenziali fattori di rischio per numerose patologie correlate. Alcune di queste sostanze, per esempio la nicotina, inducono dipendenza e quindi una maggior probabilità di continuare a fumare per molti anni, esponendosi anche alle altre... 3.999 sostanze. Il fumatore deve essere consapevole che l'esposizione a questo miscuglio di sostanze non solo espone al rischio di patologie, ma può anche alterare l'effetto terapeutico dei farmaci; il fumo di tabacco può modificare l'efficacia e la tollerabilità di numerosi farmaci, agendo sulle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche.²

L'impatto dell'interazione fumo e farmaci non è trascurabile considerando che in Italia circa un quinto della popolazione fuma, e nel mondo si contano circa 1,3 miliardi di fuma-

tori. Inoltre, in alcune categorie di pazienti (per esempio coloro che assumono farmaci per disturbi neuropsichiatrici) l'alta comorbilità con il fumo di sigaretta rende più probabile la risposta imprevista al trattamento farmacologico, sia in termini di efficacia sia di potenziali eventi avversi.

Il problema dell'interazione tra farmaci

In generale l'interazione tra farmaci modifica nell'intensità e nella durata gli effetti farmacologici degli stessi. L'interazione farmacocinetica tra farmaci è nota come il fattore più rilevante per l'insorgenza di eventi avversi. La principale interazione tra fumo di tabacco e farmaci è a livello farmacocinetico. La modifica di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione di un farmaco può portare non solo a una efficacia modificata (per esempio un effetto terapeutico ridotto) ma anche a un'alterata tollerabilità, con aumentata incidenza di eventi avversi anche gravi.

Numerose sono le interazioni tra farmaci e fumo a causa degli effetti di quest'ultimo sull'attività degli isoenzimi metabolici del citocromo P450. La famiglia del citocromo P450 (CYP) consiste di numerosi isoenzimi (circa 30 identificati a oggi) localizzati a livello epatico e in minor misura nell'apparato respiratorio, gastrointestinale, renale, cutaneo e nel sistema nervoso centrale. Circa 7 di questi isoenzimi metabolizzano la maggior parte dei farmaci.

Le interazioni tra farmaci e sostanze sono riconducibili a due tipi di fenomeni enzimatici: inibizione e induzione. L'inibizione può avvenire quando c'è un comune legame allo stesso isoenzima, con conseguente competizione e riduzione del metabolismo per la sostanza/farmaco meno affine. Dal punto di vista farmacologico questo si traduce in genere in una aumentata biodisponibilità sistemica del farmaco meno affine, con rischio di sovradosaggio ed eventi avversi. L'induzione consiste invece in una risposta adattativa di maggiore attività dell'isoenzima, con conseguente aumento del metabolismo, ridotta biodisponibilità ed efficacia. A differenza dell'inibizione, l'induzione può richiedere giorni per manifestarsi.

Il fumo come un mix di sostanze

Quali tra le 4.000 sostanze contenute nel fumo di sigaretta possono essere responsabili dell'interazione con i farmaci? Si è visto che gli idrocarburi policiclici aromatici, come benzo-pirene, antracene, fenantrene, gas come l'ossido di carbonio, e metalli pesanti come cadmio, nichel e cromo sono in grado di indurre inibizione e/o induzione enzimatica.³ È interessante notare come la nicotina invece non induca effetti rilevanti di inibizione o di induzione sul citocromo P450. Questi dati hanno importanza sulle scelte terapeutiche relative al trattamento del tabagismo. Quello che invece è ampiamente caratterizzato per la sua rilevanza clinica è l'effetto del com-

Sommario

2 Incretino-mimetici: le prove sul pancreas

4 Trattamenti per la fertilità e conseguenze sul feto

6 I calcoli dei bambini trattati con ceftriaxone

7 Le evitabili allucinazioni di Matilde e Luigi

>> segue a pagina 8



Associazione tra **incretino-mimetici** e tumore del pancreas: quali prove?

Non solo pancreatite, ma anche tumori del pancreas: gli incretino-mimetici sono sotto osservazione per la loro sicurezza d'uso

Una classe di antidiabetici orali

Gli incretino-mimetici, o mimetici del GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) sono una classe farmacologica a cui appartengono molecole utilizzate per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Essi devono la loro attività terapeutica alla capacità di stimolare il recettore del GLP-1 agendo come agonisti esogeni (per esempio exenatide e liraglutide) o come inibitori della dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4), enzima responsabile della degradazione dell'ormone endogeno (per esempio sitagliptin e vildagliptin).¹

Exenatide e non solo

L'exenatide è stato il primo farmaco commercializzato di questa nuova classe di antidiabetici. L'FDA statunitense, infatti, nel 2005 ha autorizzato l'exenatide sulla base della dimostrata efficacia nel controllo della glicemia e dei vantaggi mostrati rispetto agli altri antidiabetici orali, in termini di ridotta insorgenza di ipoglicemia e promozione della perdita di peso.² Tuttavia, poco dopo l'inizio dell'esperienza post marketing di questo farmaco, sono state sollevate le prime perplessità riguardanti gli effetti avversi a lungo termine provocati dall'exenatide a carico del pancreas. Nell'ottobre 2007, sulla base di 30 segnalazioni spontanee di sospetta pancreatite da exenatide ricevute, l'FDA ha pubblicato la prima allerta circa il possibile rischio di pancreatite acuta nei pazienti trattati con exenatide e il relativo aggiornamento degli stampati del farmaco. Nel 2008, tale comunicazione è stata ulteriormente rinforzata dalla stessa FDA sulla base di sei ulteriori segnalazioni di pancreatite emorragica/necrotizzante.³ Successivamente, nel 2009, la stessa sorte è toccata al sitagliptin, il secondo farmaco appartenente a questa nuova classe di antidiabetici autorizzato dall'FDA

nel 2006.⁴ Da allora diversi studi, indipendenti e non, hanno provato a stabilire se il rischio di pancreatite fosse realmente aumentato nei pazienti trattati con incretino-mimetici. Tali studi hanno avuto risultati contrastanti confermando, però, come la stessa condizione di base, il diabete, sia di per sé un fattore di rischio importante per tale malattia.⁵

Le preoccupazioni per il cancro

Nel 2011 questa classe di farmaci è stata associata per la prima volta all'insorgenza di tumore del pancreas.⁶ Ancora una volta il segnale d'allerta proveniva da un'analisi delle segnalazioni spontanee di reazione avversa ricevute dall'FDA, i cui risultati necessitavano di ulteriori studi per essere validati. Successivamente, nel febbraio 2013, uno studio caso-controllo, di buona qualità metodologica, segnalava che l'uso di exenatide e sitagliptin può raddoppiare il rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta nei pazienti diabetici trattati con questi farmaci.⁵ Dato che la pancreatite è considerata un importante fattore di rischio per lo sviluppo di tumore del pancreas, i risultati di quest'ultimo studio riaprivano inevitabilmente la questione circa i possibili effetti cancerogeni dei farmaci incretino-mimetici sul pancreas.⁷ Solo un mese più tardi, nel marzo 2013, un'ulteriore analisi effettuata su campioni di tessuto pancreatico di donatori deceduti ha associato l'utilizzo di incretino-mimetici con una serie di modificazioni cellulari che suggeriscono un possibile aumento del rischio non solo di pancreatite ma anche di tumore del pancreas.⁸ A distanza di pochi giorni dalla pubblicazione di questo studio, e a causa delle forti preoccupazioni che esso ha sollevato all'interno della comunità scientifica internazionale, l'agenzia regolatoria europea (EMA) annunciava l'inizio di una revisione delle prove riguardanti gli effetti a lungo termine dei farmaci incretino-mimetici sul pancreas⁹ e, in particolare, sui risultati del lavoro scientifico in questione. Lo studio al centro dell'approfondi-

mento da parte dell'EMA era stato svolto da un gruppo di ricercatori indipendenti statunitensi, i quali avevano analizzato 34 campioni di tessuto pancreatico provenienti da donatori deceduti per cause diverse dal diabete.⁸ Tali campioni riguardavano sia pazienti diabetici, in trattamento con incretino-mimetici (n=8) o altri farmaci (n=12), sia soggetti non diabetici (n=14). I risultati dell'analisi avevano mostrato come il pancreas dei pazienti diabetici trattati con incretino-mimetici avesse una massa di circa il 40% superiore rispetto a quella dei pazienti diabetici trattati con altri farmaci, con una marcata espansione dei tessuti sia del pancreas endocrino sia del pancreas esocrino, i primi accompagnati da iperplasia delle cellule alfa e con il potenziale per evolversi in un tumore neuroendocrino e i secondi associati a un'aumentata proliferazione e displasia. Infatti in 7 degli 8 campioni provenienti da soggetti trattati con incretino-mimetici c'era una notevole iperplasia delle cellule alfa, in 3 su 8 erano presenti microadenomi secernenti glucagone e in uno di questi ultimi tre campioni anche un tumore neuroendocrino in fase iniziale. Tali risultati mettevano in associazione la terapia a base di incretino-mimetici, oltre che a un possibile aumento del rischio di pancreatite, all'insorgenza di lesioni precancerose e metaplasia del dotto pancreatico con il rischio di progressione verso un tumore del pancreas, in accordo, quindi, con le già esistenti preoccupazioni circa i possibili effetti a lungo termine degli incretino-mimetici sul pancreas.

Il nesso biologico

Il meccanismo attraverso il quale gli analoghi del GLP-1 o inibitori DPP-4 potrebbero provocare pancreatite e promuovere l'insorgenza di un carcinoma del pancreas non è ancora chiaro. Tuttavia, sulla base degli studi preclinici, si presume che gli incretino-mimetici, attraverso la stimolazione dei recettori del GLP-1, possano indurre la proliferazione delle cellule degli acini e del dotto pancreatico fino a causare, in alcuni soggetti, l'occlusione del dotto



stesso.¹ Tale ostruzione genererebbe una pressione sufficiente a stimolare il rilascio degli enzimi digestivi dalle cellule acinari verso il lume del dotto occluso, provocando così l'insorgenza di pancreatite, quest'ultima riconosciuta come un importante fattore di rischio per il successivo sviluppo di un carcinoma del pancreas.

Un altro meccanismo attraverso cui potrebbe avvenire l'ostruzione del dotto pancreatico è l'iperplasia delle cellule alfa periduttali. La soppressione del rilascio di glucagone evocata dagli incretino-mimetici, infatti, provocherebbe un'aumentata proliferazione delle cellule alfa con il potenziale di progredire verso un tumore neuroendocrino.

E' noto che le lesioni precancerose pancreatiche nell'uomo, che generalmente precedono il tumore del pancreas, esprimono i recettori del GLP-1. Tali lesioni precancerose sembrano essere presenti in oltre il 50% della popolazione di mezza età. Pertanto, analogamente a quanto accade per la terapia con estrogeni e lo sviluppo di cancro della mammella, è possibile ipotizzare che la terapia con incretino-mimetici possa agire come promotore dello sviluppo di lesioni precancerose preesistenti a livello del pancreas, aumentando le probabilità di progressione verso un tumore del pancreas.¹

Già nel 2009, durante alcuni esperimenti condotti su ratti diabetici trattati con sitagliptin, si erano osservati casi di emorragia pancreatica e metaplasie precancerose a livello del dotto pancreatico. Due ulteriori studi su animali,

Tabella 1 – Eventi avversi pancreatici segnalati in associazione a incretino-mimetici nella Rete nazionale di farmacovigilanza (dati aggregati al 31/12/2012)

| Farmaco | Evento avverso | Numero di segnalazioni |
|-------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Exenatide | Aumento dell'amilasi | 13 |
| | Pancreatite acuta | 12 |
| | Aumento delle lipasi | 12 |
| | Pancreatite | 4 |
| | Patologia del pancreas | 1 |
| Liraglutide | Pancreatite acuta | 6 |
| | Aumento delle lipasi | 6 |
| | Aumento dell'amilasi | 4 |
| | Pancreatite | 3 |
| | Enzimi pancreatici aumentati | 2 |
| | Carcinoma del pancreas | 1 |
| Saxagliptin | Aumento dell'amilasi | 6 |
| | Aumento delle lipasi | 5 |
| | Pancreatite acuta | 2 |
| Sitagliptin | Aumento dell'amilasi | 10 |
| | Aumento delle lipasi | 9 |
| | Aumento degli enzimi pancreatici | 1 |
| | Pancreatite | 1 |
| Sitagliptin/metformina | Aumento delle lipasi | 7 |
| | Aumento dell'amilasi | 4 |
| Vildagliptin | Aumento delle lipasi | 3 |
| | Aumento dell'amilasi | 3 |
| | Pancreatite | 1 |
| Vildagliptin/metformina | Pancreatite acuta | 3 |
| | Pancreatite edematosa | 1 |

commissionati proprio dall'FDA, sono in realtà giunti a conclusioni rassicuranti sugli effetti di exenatide e liraglutide a carico del pancreas esocrino sebbene, durante questi studi, un ratto sia morto di necrosi pancreatica e siano stati riscontrati, in generale, livelli aumentati degli enzimi pancreatici e alcuni casi di metaplasia e iperplasia del dotto pancreatico.

Lo stato attuale

Dopo solo 4 mesi dal suo inizio è stata ultimata la revisione dell'EMA sul rischio di tumore del pancreas da farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete di tipo 2. Il Comitato di esperti dell'EMA ha comunicato che non sono attualmente disponibili dati che confermino tali preoccupazioni, ribadendo l'utilità di questi farmaci nel trattamento del diabete di tipo 2.¹⁰ In particolare, circa lo studio al centro della revisione, l'EMA ha concluso che a causa dei limiti metodologici dell'analisi, come il basso numero di campioni pancreatici analizzati e una serie di potenziali fonti di *bias*, quali differenze fra

i gruppi studiati rispetto a età, sesso, durata della malattia e trattamenti, non è possibile considerare i risultati ottenuti conclusivi.

In ogni caso, considerando il meccanismo d'azione di questa classe di farmaci, gli effetti a lungo termine sul pancreas rimangono tuttora incerti. Ulteriori prove al riguardo verranno fornite da due grandi studi indipendenti che saranno ultimati nel 2014 e che l'EMA ha finanziato con l'obiettivo di valutare la tossicità pancreatica non solo degli incretino-mimetici, ma anche degli altri farmaci antidiabetici attualmente utilizzati in terapia.

Nella tabella viene riportato il numero di eventi avversi relativi al pancreas da farmaci incretino-mimetici segnalati nella Rete nazionale di farmacovigilanza fino al 31 dicembre 2012.

Bibliografia

1. Diabetes Care 2013;36:2118-25. CDI ■□□
2. Diabetes Care 2013;36:2126-32. CDI ■■■□
3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm113705.htm>

ERRATA CORRIGE

Per un errore nella rubrica del numero scorso (Focus luglio 2013, Cadute da farmaci, pagina 6) nella seconda colonna è saltata una frase. Ecco la versione completa e corretta:

"I FRID più comunemente prescritti sono farmaci per le malattie cardiovascolari, benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, antiparkinsoniani, oppioidi e spasmolitici usati in urologia (vedi Tabella 1).⁵ Ad aprile 2013 è stata pubblicata una revisione sistematica,⁸ che identifica 156 fattori di rischio associati alle cadute nei pazienti di età superiore ai 60 anni:..."

Ci scusiamo con i lettori per l'errore (già corretto online).

La redazione



4. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm183768.htm>
5. JAMA Intern Med 2013;173:534-9. CDI □□□
6. Gastroenterology 2011;141:150-6. CDI □□□
7. JAMA Intern Med 2013;173:539-41. CDI ■■■■
8. Diabetes 2013;62:2595-604. CDI □□□
9. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC500140866.pdf
10. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

**Giuseppe Roberto
ed Elena Buccellato**

CreVIF, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Farmacologia Clinica e Sperimentale, Università di Bologna



DALLA LETTERATURA

Calcioantagonisti e cancro della mammella

Delle molte classi di antipertensivi, solo i calcioantagonisti sembrano associarsi in caso di uso prolungato a un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne in post menopausa.

Il frequente uso di farmaci per regolare la pressione e l'alta incidenza del tumore della mammella hanno spinto, anche sulla base di sporadiche e poco attendibili segnalazioni, alcuni ricercatori statunitensi a condurre uno studio retrospettivo di popolazione caso-controllo per vedere se ci fosse o meno una relazione tra antipertensivi e questa forma di tumore.¹

Sono state studiate nell'area di Seattle donne tra i 55 e i 74 anni di età con un cancro della mammella duttale invasivo (880 casi), con un cancro della mammella lobulare invasivo (1.027 casi) e 856 donne di controllo senza tumore. È stato indagato l'uso e la relativa durata dei farmaci antipertensivi delle varie classi nel passato.

È emerso che l'uso corrente per dieci anni o più anni di un calcioantagonista si associava a un incremento del rischio sia di carcinoma duttale (odds ratio 2,4, limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 4,9, $p=0,04$) sia di carcinoma lobulare (odds ratio 2,6, limiti di confidenza al 95% da 1,3 a 5,3, $p=0,01$). Non c'erano comunque diversità rispetto al tipo di calcioantagonista impiegato, per cui si tratterebbe di un effetto di classe.

Le altre molecole antipertensive studiate (diuretici, betabloccanti, inibitori dell'angiotensina II) non si associavano invece a un analogo aumento del rischio.

Non è ancora chiaro quale possa essere il nesso biologico tra calcioantagonisti e tumore della mammella, viene per ora avanzata un'ipotesi, che richiede però conferme, secondo la quale questi farmaci inibirebbero l'apoptosi attraverso l'aumento dei livelli di calcio intracellulare.

In un editoriale di commento² si invita da una parte a non prendere questi dati come un'associazione causale e quindi per il mo-

mento a non modificare il proprio atteggiamento clinico rispetto all'uso dei calcioantagonisti nelle pratica, dall'altro però induce a cautela e alla necessità di ulteriori studi perché, visto l'alto impiego di questi farmaci e la diffusione della patologia, anche un piccolo aumento del rischio sarebbe rilevante e nel caso prevenibile.

1. JAMA Intern Med 2013;DOI:10.1001/jamainternmed.2013.9071. CDI □□□
2. JAMA Intern Med 2013;DOI:10.1001/jamainternmed.2013.9069. CDI □□□



Fluconazolo e tetralogia di Fallot

Sembra essere la tetralogia di Fallot il rischio che corrono i bambini nati da madri trattate con fluconazolo per un'infezione fungina nel primo trimestre di gravidanza.

Diversi case report hanno riportato la comparsa di difetti congeniti associati all'assunzione di alte dosi di fluconazolo per infezioni micotiche gravi durante la gravidanza, poco si sapeva però finora dell'effetto di dosi più basse.

Uno studio condotto in Danimarca¹ sulla banca dati sanitaria nazionale ha analizzato il rapporto tra assunzione della terapia nel primo trimestre di gravidanza (nella maggior parte dei casi 150 o 300 mg al giorno del farmaco) e la comparsa di malformazioni fetali.

L'esposizione alle dosi correnti di fluconazolo non si associava globalmente a un aumento di rischio di malformazioni (210 difetti in 7.352 gravidanze esposte al farmaco, 2,86%, rispetto a 25.159 difetti in 968.236 gravidanze non esposte, 2,60%, odds ratio 1,06, limiti di confidenza al 95% da 0,92 a 1,21).

L'analisi specifica su 15 diversi difetti congeniti (tra cui craniosinostosi, labbro leporino, palatoschisi, difetti degli arti, polidat-

tilia, sindattilia, ernia diaframmatica, difetti del setto ventricolare) portava pure a risultati tranquillizzanti, senza alcun rischio, tranne per la tetralogia di Fallot, che era decisamente più frequente nei bambini nati da donne trattate con fluconazolo (0,10% delle gravidanze rispetto a 0,03%, odds ratio 3,16, limiti di confidenza al 95% da 1,49 a 6,71).

Secondo i ricercatori questa associazione con la tetralogia di Fallot richiede di essere confermata in ulteriori studi, il rischio comunque non è elevato, ma va tenuto presente e seguito nel tempo.

1. N Engl J Med 2013;369:830-9. CDI □□□



Trattamenti per la fertilità sotto esame

Due articoli, pubblicati quasi in contemporanea ed entrambi danesi, affrontano il tema dei rapporti fra trattamenti per indurre la fertilità ed eventuali conseguenze sul feto. Questione delicata, visto che nei paesi sviluppati tra l'1 e il 5% dei bambini nascono oggi grazie a tecniche di riproduzione assistita.

Il primo articolo è una revisione¹ che si è occupata del rischio di cancro nei bambini nati da donne in cui è stata stimolata la fertilità. Sono stati identificati in tutto 25 studi di coorte o caso-controllo che riguardavano l'esito cancro in bambini nati dopo trattamenti per la fertilità. La ricerca ha consentito anche di fare una metanalisi sui dati cumulativi e avere quindi una indicazione sul rischio globale di cancro.

Dai risultati è emerso che in effetti i bambini nati dopo trattamenti per la fertilità hanno un rischio aumentato di cancro (rischio relativo 1,33, limiti di confidenza al 95% da 1,08 a 1,63), per i tumori ematologici (rischio relativo 1,59, limiti di confidenza al 95% da 1,32 a 1,91), per i tumori del sistema nervoso (rischio relativo 1,88,



limiti di confidenza al 95% da 1,02 a 3,46) e per gli altri tumori solidi (rischio relativo 2,19, limiti di confidenza al 95% da 1,26 a 3,80). Il rischio aumentava in maniera diversa secondo i vari tipi di cancro: per esempio era 1,65 per le leucemie (limiti di confidenza al 95% da 1,35 a 2,01) o 4,04 per i neuroblastomi (limiti di confidenza al 95% da 1,24 a 13,18).

I ricercatori concludono che i dati da loro rilevati non indicano necessariamente un legame causale tra stimolo della fertilizzazione e aumento del rischio di cancro nel nascituro, in quanto potrebbe essere dovuto ad altri fattori, magari legati all'infertilità di base o di altro tipo. Occorrono quindi ulteriori studi mirati per poter dire una parola definitiva al riguardo.

Il secondo articolo è uno studio prospettico di coorte² che ha centrato l'attenzione sui trattamenti per la fertilità e lo sviluppo cognitivo nei bambini e negli adole-

scenti nati grazie a queste pratiche. Sono stati usati come base i dati dei Danish National Health Registers, analizzando tutti quelli relativi ai bambini nati in Danimarca tra il 1995 e il 2003, con un follow up nel 2012, quando i ragazzi avevano tra gli 8 e i 17 anni. Nel periodo considerato sono nati 33.139 bambini grazie ai trattamenti per la fertilità e 555.828 bambini dopo concepimento spontaneo.

In questo caso gli autori hanno distinto anche tra le pratiche adottate per favorire la fertilità. Il rischio di disturbi mentali nei bambini nati dopo fertilizzazione in vitro o iniezione intracitoplasmatica dello sperma era basso e sovrapponibile a quello degli altri bambini, fatto salvo un aumento al limite della significatività statistica dei tic neurologici (hazard ratio 1,40, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,95, rischio assoluto 0,3%). I bambini nati invece dopo induzione dell'ovulazione, con o senza

inseminazione, avevano un rischio, pur basso, ma significativamente aumentato di disturbi mentali in genere (1,20, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 1,31, rischio assoluto 4,1%), di autismo (1,20, limiti di confidenza al 95% da 1,05 a 1,37, rischio assoluto 1,5%), di disturbi ipercinetici (1,23, limiti di confidenza al 95% da 1,08 a 1,40, rischio assoluto 1,7%), di disturbi della condotta sociale (1,21, limiti di confidenza al 95% da 1,02 a 1,45, rischio assoluto 0,8%) e di tic (1,51, limiti di confidenza al 95% da 1,16 a 1,96, rischio assoluto 0,4%). In questo caso i ricercatori sottolineano come un rischio, pur limitato, sia presente, e che riguarda il ricorso alla stimolazione dell'ovulazione, anche se non sono emersi dati relativi al rischio dei singoli ormoni utilizzati.

1. *Fertil Steril* 2013;100:150-61. **CDI** NS

2. *Brit Med J* 2013;347:f3978. **CDI** ■□□



Anti TNF e dermatomiosite

I farmaci biologici che inibiscono il fattore di necrosi tumorale (TNF) possono associarsi alla comparsa di una dermatomiosite. Alcuni ricercatori di Boston segnalano un caso da loro osservato.¹

È noto che i farmaci anti TNF usati spesso per il trattamento di malattie autoimmuni possono avere come effetto paradossale quello di scatenare altre condizioni autoimmuni come LES, vasculiti, psoriasi, malattie demielinizzanti, sarcoidosi e interstiziopatie polmonari.

Il caso in questione riguarda l'insorgenza di dermatomiosite da biologici. Si tratta di un uomo di 46 anni affetto fin dall'infanzia da un'artrite idiopatica giovanile e trattato con etanercept. Per i primi dieci anni di cura il paziente aveva una scarsa aderenza alla terapia per cui faceva iniezioni di etanercept ogni 5 o 6 settimane. Dopo due mesi dall'inizio di iniezioni regolari con etanercept, però, il paziente ha sviluppato un'eruzione pruriginosa di faccia, tronco ed estremità superiori, esacerbate dal sole, con papule al dorso delle mani. A seguito delle lesioni è stato interrotto il farmaco e aumentata la dose di steroide. L'eruzione cutanea si è risolta lentamente nel giro di alcuni mesi.

A distanza di un anno, visto il persistere dei dolori articolari, è stato introdotto in terapia un farmaco anti TNF diverso dal precedente (adalimumab), ma dopo due dosi sono ricomparse l'eruzione cutanea a faccia, torace e braccia e le papule al dorso delle mani durate per una decina di mesi. Una biopsia cutanea consentiva di porre la diagnosi di dermatomiosite, senza interessamento muscolare. Anche in questo rechallenge la sospensione del farmaco, l'aumento dello steroide e l'introduzione in terapia di metotrexato hanno consentito gradualmente di risolvere la situazione.

I casi di dermatomiosite da farmaci anti TNF descritti in letteratura non sono molti, sono in tutto 13 con questo, e si sono verificati tutti in pazienti con artrite reumatoide, tranne un caso in un soggetto con malattia di Crohn.

Il consiglio degli autori è di non reintrodurre una terapia con anti

TNF in soggetti che abbiano già avuto una dermatomiosite associata a questa classe di farmaci e di indagare non solo le lesioni cutanee, ma anche la funzione muscolare e polmonare, vista anche la possibile associazione della forma con patologie tumorali.

1. *JAMA Dermatol* 2013;DOI:10.1001/jamadermatol.2013.5220.

CDI □□□

Cardiotossicità a breve da cisplatino

Nei pazienti con tumore del testicolo, la terapia a base di cisplatino si associa a complicazioni cardiovascolari a lungo termine. Ora uno studio olandese dell'Università di Leida pone, però, l'accento sui possibili danni cardiaci a breve termine.¹

Sono stati studiati prima dell'inizio del ciclo chemioterapico e a 3 mesi di distanza 14 pazienti con tumore del testicolo, valutandone la funzione cardiaca con una risonanza. Sono state anche fatte misurazioni di glicemia a digiuno, dei livelli di insulina ed è stata calcolata la sensibilità all'azione dell'insulina. Al controllo dopo 3 mesi erano significativamente ridotti sia il volume ventricolare sinistro telediastolico (da 192±27 ml a 175±26 ml, p<0,05) sia il volume ventricolare sinistro spinto in circolo (da 109±18 ml a 95±16 ml, p<0,05). Inoltre il rapporto tra riempimento precoce atriale e velocità di riempimento era pure ridotto dopo chemioterapia (da 1,87±0,43 a 1,64±0,45, p<0,01). Anche i parametri metabolici valutati avevano un'evoluzione negativa con significativa riduzione della sensibilità all'insulina (p<0,05).

Secondo gli autori la chemioterapia con cisplatino in questi pazienti può comportare un peggioramento acuto della funzionalità cardiaca, specie in fase diastolica. Per questo motivo potrebbe essere indicato un trattamento mirato di questi pazienti volto a ridurre la frequenza di complicanze cardiovascolari a lungo termine.

1. *Brit J Cancer* 2013;109:891-6. **CDI** NS



Rubrica Farmaci e bambini

a cura di **Michele Gangemi**, pediatra di famiglia, Verona
ed **Enrico Valletta**, UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

Litiasi biliare e renale da ceftriaxone

Il Rapporto 2011 dell'Osservatorio ARNO Bambini segnala che in oltre il 30% dei trattamenti antibiotici in età pediatrica viene impiegata una cefalosporina.¹ Tra le cefalosporine, le prescrizioni del ceftriaxone hanno visto un incremento di oltre il 75% dal 2001 al 2008.² Peraltro, il ceftriaxone non è esente dal rischio di reazioni avverse, tanto da risultare la cefalosporina di III generazione con il maggior numero di segnalazioni in età pediatrica, dalle quali non sempre emerge però un uso appropriato, se si considerano le indicazioni autorizzate di questo farmaco.³ Tra i suoi effetti avversi rilevanti dal punto di vista della frequenza è la capacità di formare calcoli a livello biliare e renale.

La pseudolitiasi biliare

Il ceftriaxone è escreto per il 40% con la bile, dove raggiunge concentrazioni 20-150 volte più elevate che nel siero e dove tende a formare sali insolubili di calcio e a precipitare. Fattori di rischio sono l'ipercalcemia, il digiuno, la disidratazione, la nutrizione parenterale, l'insufficienza renale e il trattamento prolungato e a dosi elevate. Una ridotta attività della UDP-glucuroniltransferasi (UDPG), geneticamente correlata a un polimorfismo del gene *UGT1A1*, costituirebbe un ulteriore fattore predisponente.⁴ Pseudolitiasi e fango biliare sono stati prospettivamente osservati nel 15-46% dei bambini trattati.⁵ Meno del 20% risulta sintomatico. La pseudolitiasi può comparire dopo 6-9 giorni dall'inizio della terapia, ma sono descritti casi ecograficamente evidenti anche dopo solo due giorni di trattamento. I precipitati scompaiono mediamente dopo 15 giorni dalla sospensione del ceftriaxone; in alcuni casi è necessario attendere da 2 a 5 mesi.

Nonostante manchino dati definitivi, il rischio sembra aumentare per dosaggi superiori a 2 g/die e se il ceftriaxone è somministrato a 100 mg/kg/die piuttosto che a 50-75 mg/kg/die. In tutti i casi, anche in quelli sintomatici va adottato un atteggiamento conservativo, evitando qualsiasi approccio chirurgico intempestivo.

La litiasi renale

Il ceftriaxone tende a precipitare con il calcio urinario, formando cristalli aghiformi che si aggregano in strutture stellari di 40-200 µm di diametro (vedi figura). I cristalli occludono i tubuli renali e portano alla formazione dei calcoli.

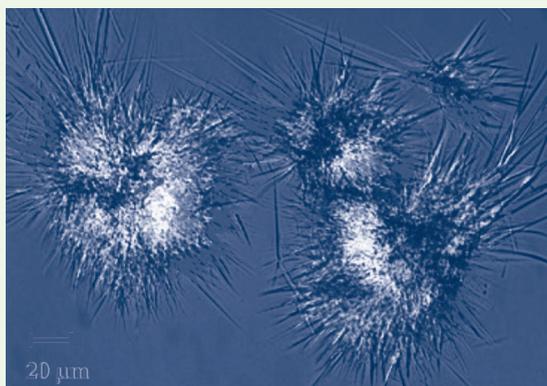


Figura 1 - Aggregati di cristalli di ceftriaxone-calcio (modificata dal rif. 6)

Dall'1,4% al 7,8% dei bambini trattati con ceftriaxone ha una litiasi renale ecograficamente evidente entro 7 giorni dall'inizio della terapia.⁶⁻⁸ La maggior parte resta asintomatica, ma alcuni bambini possono avere ematuria, anuria, iperazotemia e sintomi di una colica renale. Sono stati segnalati casi isolati di insufficienza renale. Il 60% del ceftriaxone viene escreto per via renale e la formazione di calcoli può avvenire per dosaggi abituali del farmaco e in situazioni urinarie fisiologiche. Dosaggi elevati di ceftriaxone, l'ipercalciuria e le patologie che favoriscono la stasi urinaria sono fattori di rischio aggiuntivi. Lo stesso ceftriaxone determinerebbe un'ipercalciuria favorendo il processo di deposizione dei calcoli.⁹ La nefrolitiasi tende a risolversi spontaneamente in poche settimane con la sospensione del farmaco, la reidratazione e un'eventuale terapia spasmolitica. Il follow up ecografico è sufficiente per monitorare il decorso.

In pratica

La possibilità che il ceftriaxone precipiti in presenza di calcio ha due implicazioni importanti. La prima è che la formazione di calcoli biliari e renali è un evento che, nonostante l'evoluzione benigna, va tenuto presente e sospettato nel soggetto sintomatico. La seconda è che occorre evitare la diluizione del farmaco in soluzioni contenenti calcio e, con particolare riferimento al neonato e al prematuro, anche la somministrazione del ceftriaxone in prossimità temporale (48 ore) con soluzioni contenenti calcio per il grave rischio di precipitati ceftriaxone-calcio nei polmoni e nei reni.¹⁰

Enrico Valletta

U.O. di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì

Bibliografia

1. Osservatorio ARNO Bambini. Rapporto 2011. Volume XVI. www.cineca.it
2. Reazioni, AIFA 2009;3(13):8.
3. BIF, AIFA 2008;XV;176-8.
4. Case Rep Med 2011;DOI:10.1155/2011/730250. **CDI** □□□
5. J Clin Ultrasound 2006;34:217-2.
6. Biochem Biophys Res Commun 2011;406:396-402. **CDI** □□□
7. Arch Dis Child 2004;89:1069-72. **CDI** □□□
8. Pediatr Nephrol 2007;22:690-4.
9. Pediatr Nephrol 2012;27:605-9. **CDI** □□□
10. Nota AIFA, giugno 2007, www.agenziafarmaco.gov.it

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Il sito in cui trovare
tutte le notizie
sulla sicurezza dei farmaci



Matilde e Luigi hanno le allucinazioni

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

La storia di Matilde

Matilde, 85 anni, vive sola dopo la morte del marito, ma è autonoma e senza particolari problemi cognitivi. Usa da circa 7 mesi il tramadolo (100 mg/giorno) a causa di dolori osteoarticolari e ragadi anali. Matilde è in terapia anche con diversi altri farmaci per il diabete (insulina pronta 5 U 2 volte al giorno) e una cardiopatia ischemica (carvedilolo 50 mg/die, furosemide 50 mg/die, telmisartan 80 mg/die, acido acetilsalicilico 100 mg/die, simvastatina 20 mg/die e barnidipina 20 mg/die).

Viene sottoposta come tutti gli anni alla vaccinazione antinfluenzale ma quest'anno, dopo sei giorni, inizia ad avere allucinazioni. Matilde cade dal letto dicendo che il marito l'ha spinta. Viene portata al Pronto soccorso dove si escludono eventuali fratture al rachide e al bacino.

Viene sospeso l'uso del tramadolo, che però Matilde decide autonomamente di riassumere qualche giorno più tardi a causa del dolore legato alla caduta. Ricompaiono nuovamente le allucinazioni, in modo più eclatante, e Matilde è nuovamente inviata al Pronto soccorso dove la visita neurologica, unitamente agli esami strumentali, esclude cause organiche: viene pertanto formulata l'ipotesi di allucinazioni iatrogene da tramadolo. Viene di conseguenza sospeso nuovamente il farmaco e nell'arco di 36 ore Matilde torna lucida e vigile.

La storia di Luigi

Anche Luigi, 84 anni, assume da qualche mese tramadolo (25 mg/die) per un dolore lombare. Essendo diabetico, bronchico cronico e cardiopatico ischemico è in terapia con repaglinide (1,5 mg/die), salmeterolo e fluticasone (50 µg/500 mg 2 volte al giorno), allopurinolo (150 mg/die), digossina (0,625 mg/die), pramipexolo (0,18 mg/die), olmesartan (20 mg/die), pantoprazolo (20 mg/die) e diltiazem (240 mg/die).

Dopo la vaccinazione antinfluenzale lamenta malessere e decide, di sua iniziativa, di assumere nuovamente tramadolo per tre giorni. A distanza di 5 giorni dalla vaccinazione iniziano le allucinazioni e Luigi diventa aggressivo e violento, tanto che viene ricoverato in ospedale e trattato con aloperidolo e promazina.

Anche per Luigi la visita neurologica e la TC escludono cause organiche: viene quindi sospeso il tramadolo, con scomparsa delle allucinazioni nel giro di 24 ore.

Nessun allarmismo, ma un po' di attenzione

Entrambi i pazienti hanno manifestato allucinazioni in concomitanza con la vaccinazione stagionale per l'influenza, dopo 5-6 giorni.¹

L'inattivazione del tramadolo è mediata dal citocromo CYP3A4 e in percentuale minore dal citocromo CYP2B6,^{2,3} mentre la formazione del suo principale metabolita attivo (M1) avviene attraverso il citocromo CYP2D6. E' stato dimostrato che il vaccino antinfluenzale è in grado di diminuire l'attività del citocromo CYP3A4 e che tale diminuzione raggiunge il suo massimo picco dopo circa 7 giorni dalla vaccinazione.^{4,5}

E' interessante sottolineare che tale riduzione di attività è più elevata nei soggetti anziani⁴ e che l'andamento temporale è sovrapponibile a quello osservato nei casi precedentemente esposti.

E' noto dalla letteratura che la riduzione di attività del citocromo CYP3A4 a seguito della vaccinazione antinfluenzale è ascrivibile alla produzione di interferone gamma a livello linfocitario.^{5,6} Un meccanismo simile è stato osservato anche nel caso del citocromo CYP2B6, mentre tale effetto non è mai stato descritto a livello dell'attività del citocromo CYP2D6.⁶

La presenza di un'ampia variabilità nella produzione di interferone gamma a seguito della vaccinazione antinfluenzale⁷ e quindi nella *down regulation* del citocromo CYP3A4

può spiegare la bassa frequenza di reazioni avverse di questo tipo segnalate.

Ulteriori fattori predisponenti non noti e/o la presenza di polimorfismi a livello del citocromo CYP3A4³ potrebbero avere giocato un ruolo nell'insorgenza delle due reazioni avverse da farmaco.

Il meccanismo patologico suggerito è coerente con la temporalità dell'evento e l'età avanzata dei due pazienti in questione potrebbe avere agito come un ulteriore fattore di rischio.⁶

Borsadoli Cecilia¹, Tiziana Danini², Alessia Speziali¹, Paolo Pellegrino³, Carla Carnovale³, Valentina Perrone³, Stefania Antoniazzi³, Dionigi Salviati³, Marta Gentili³, Marco Pozzi⁴ e Sonia Radice³

¹ Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL di Mantova

² Medico di medicina generale, Mantova

³ UO Farmacologia Clinica, AO L. Sacco-Polo Universitario, Milano

⁴ IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Lecco

Bibliografia

1. Eur J Clin Pharmacology 2013;69:1615-6. **CDI** □□□
2. Am J Manag Care 2011;17:276-87. **CDI** ■■■□
3. Clin Pharmacokinet 2004;43:879-923. **CDI** NS
4. Pharmacotherapy 2002;22:1235-8. **CDI** NS
5. J Clin Pharmacol 2003;43:1377-81. **CDI** NS
6. Drug Metab Dispos 2007;35:1687-93. **CDI** NS
7. J Immunol 2006;15:6333-9. **CDI** □□□



>> segue da pagina 1

plesso *mix* di sostanze contenute nel fumo di sigaretta. E' ovvio che la presenza di centinaia di composti rende impossibile una caratterizzazione analitica sistematica di quali componenti siano responsabili di interazioni rilevanti. Il fumatore è comunque e sempre esposto a tutte.

Livelli ematici alterati per antidepressivi, anti-coagulanti e farmaci cardiovascolari

L'effetto più caratterizzato del fumo è l'induzione dell'isoenzima CYP1A2. L'attività di CYP1A2 è marcatamente più alta nei fumatori forti che nei non fumatori. Questa induzione dipende dalla quantità di fumo inspirato e quindi dalla quantità delle sostanze inalate. La cessazione da fumo normalizza rapidamente l'attività di CYP1A2, situazione che si raggiunge in una settimana. L'induzione di CYP1A2 corrisponde a un aumentato metabolismo dei farmaci che sono metabolizzati da questo isoenzima. A questo livello, il farmaco che va incontro all'interazione più importante è l'antipsicotico clozapina. L'interazione con il fumo comporta quindi un aumentato metabolismo e una ridotta concentrazione plasmatica del farmaco. Bastano anche 7-12 sigarette al giorno per raggiungere la massima induzione e quindi la necessità di un aumento del 50% del dosaggio di clozapina per mantenere le concentrazioni plasmatiche. Ne consegue che la cessazione improvvisa e non controllata del fumo in questi casi può portare a un rapido *reversal* dell'induzione e a una ridotta *clearance* dell'antipsicotico con possibile tossicità. Si è osservato come alla cessazione dal fumo i livelli plasmatici di clozapina possano aumentare del 72%. In caso di cessazione dal fumo i dosaggi di clozapina e olanzapina devono essere monitorati e stabilizzati a circa il 10% di riduzione del dosaggio fino al quarto giorno dopo la cessazione.

Precauzioni simili di monitoraggio sono raccomandate per antidepressivi (per esempio fluvoxamina, dove dosaggi più alti potrebbero essere necessari nei fumatori), ansiolitici e warfarin. Quest'ultimo può andare incontro a un maggiore metabolismo e quindi a una minore attività anticoagulante a causa dell'interazione con il fumo. Una recente metanalisi ha mostrato come il dosaggio di warfarin dovrebbe essere aumentato del 12% in chi fuma rispetto a quello usato nei non fumatori. Un'altra classe d'isoenzimi su cui agisce il fumo di tabacco è CYP2B6. Alcuni farmaci cardiovascolari come il clopidogrel e il nuovo antiaggregante della stessa classe prasugrel sono convertiti in metaboliti attivi in particolare da CYP1A2 e CYP2B6. Il potenziale aumento di attività di questi farma-

ci nei fumatori è dimostrato da dati che confermano una ridotta aggregazione piastrinica nei fumatori trattati.

Necessità di informazione e monitoraggio

La lista di interazioni farmacologiche mediata dal fumo di sigaretta a livello del citocromo P è lunga e ancora in divenire: betabloccanti, calcioantagonisti, furosemide, teofillina, cortisonici per via inalatoria, contraccettivi. Si pensi che l'interazione avviene anche con la caffeina: il fumatore può infatti arrivare a necessitarne fino a quattro volte la dose per avere la stessa concentrazione plasmatica dei non fumatori, quadruplicando quindi il numero di caffè giornalieri!

La diffusione del fumo di tabacco e il fatto che chiunque ne sia potenzialmente esposto sin dalla nascita in forma passiva contribuisce a una 'normale consuetudine' del fenomeno. Di conseguenza oltre all'utilizzo di definizioni giustificative ("il fumo è un vizio" oppure "una cattiva abitudine") è importante procedere a una migliore conoscenza e consapevolezza delle conseguenze anche non evidenti, indirette, del fumare.

Dal punto di vista clinico farmacologico è fondamentale conoscere lo status di fumatore e la quantità di sigarette fumate, in modo da adeguare il trattamento farmacologico alle possibili modifiche indotte dall'interazione. Anche in caso di cessazione dal fumo la buona pratica impone una riconsiderazione nei dosaggi dei farmaci assunti. Comunque, la cessazione dal fumo deve essere sempre considerata una priorità. Esistono farmaci efficaci nella disassuefazione da fumo, tra cui i sostituti della nicotina e la vareniclina, che tra l'altro non interagiscono con il fumo di sigaretta.

Bibliografia

1. IARC. World Cancer Report. Lione, IARC Press, 2003. **CDI** □□□
2. Aust Prescr 2013, 36:102-4. **CDI** □□□
3. Tabaccologia 2013;1:35-47. **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. 78, settembre 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. Magro⁴

C. Biagi², A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni³, U. Moretti⁴, D. Motola², AL. Rivolta³, G. Roberto², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto³, L. Sportiello¹

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Emilia-Romagna, ³ Centro FV Lombardia, ⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

E. Arzenton¹, C. Barbui², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴, M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², G. Onder², S. Opri¹, L. Pellizzari², M. Tuccori⁵, E. Valletta⁶, A. Vannacci², E. Viola¹

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti, ⁵ Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, ⁶ UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano

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

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: 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

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.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL
 CHLORINE
FREE
 GUARANTEED