

FOCUS

farmacovigilanza



► n. 97 APRILE – GIUGNO 2017 ◀

Sommario

PRIMA PAGINA

Alcune riflessioni sul caso “Report vaccini” 2

IL PUNTO

Reazioni avverse cutanee da antiepilettici..... 4

RUBRICA FARMACI & ANZIANI

Farmaci ad azione anticolinergica negli anziani..... 6

NOTIZIE DALLA LETTERATURA

I rischi dell’anestesia in pediatria..... 9

Sanguinamento gastrointestinale: nuovi anticoagulanti a confronto..... 9

Ombre e luci dell’atropina per la miopia pediatrica..... 10

Rischio di glaucoma con bevacizumab..... 10

Interazioni tra carbamazepina e contraccettivi..... 11

Eccesso di mortalità con gli inibitori del check point immunitario?..... 11

Cautela con i supplementi nel perioperatorio..... 12

Fratture osteoporotiche con i farmaci psichiatrici..... 12

Rischio di infarto del miocardio con i FANS..... 13

I rischi degli steroidi a breve termine..... 14

Focus Farmacovigilanza Anno XXIII - n. 97, aprile-giugno 2017
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo (UNIVR)

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni (UNIVR)

Coordinatore editoriale: Pietro Dri (Zadig)

Centro promotore e finanziatore dell’iniziativa:
Centro FV Veneto

Comitato di redazione

Coordinatore: L. Magro¹

A. Conforti¹, R. Leone¹, U. Moretti¹, D. Motola², R. Satolli⁵, M. Tuccori⁴,

A. Vannacci³

¹ Centro FV Veneto, ² Università di Bologna, ³ Università di Firenze,

⁴ Università di Pisa, ⁵ Zadig

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: Tommaso Saita (Zadig)

Redazione

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI 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: www.farmacovigilanza.eu

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

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

Alcune riflessioni sul caso “Report vaccini”

Mauro Venegoni¹

¹ Università di Verona

La puntata sui vaccini di *Report*, di circa due mesi fa, dedicata in particolare al vaccino anti papilloma virus (HPV), ha messo in evidenza, in maniera brutale, una serie di problemi che affliggono la comunicazione scientifica e l'informazione sui problemi di salute.

La puntata di *Report* è stata una specie di summa di quello che non bisognerebbe fare quando si parla di problemi riguardanti la salute delle persone (e che purtroppo viene fatto regolarmente da molti programmi e articoli di giornali): le notizie non verificate, i brani di intervista che fanno sorgere sospetti senza approfondirli, i sassi lanciati nello stagno ritirando la mano. Come si può definire diversamente una trasmissione in cui si dice che “centinaia di persone vogliono fare la segnalazione, ma i medici si rifiutano”, quando da 12 anni sul sito dell'AIFA è presente la scheda per la segnalazione dei pazienti? Quando si invocano differenze tra le segnalazioni presenti in una regione e il data base dell'AIFA, quando qualsiasi responsabile di farmacovigilanza di struttura pubblica o privata (sono più di mille in Italia) sa che le segnalazioni inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza arrivano direttamente all'AIFA, ma anche a Eudravigilance e alla banca dati dello Uppsala Monitoring Centre (OMS)? Quando qualsiasi persona che voglia informarsi può cercare con Google e arrivare a www.adrreports.eu, dove si possono vedere le segnalazioni europee per Gardasil e Cervarix (i nomi commerciali dei vaccini anti HPV), divisi per genere, per classe di età, per organo e apparato?

La cosa più grave è stata che ci si proclama a parole “favorevoli ai vaccini”, ma poi si lascia intendere che ci sarebbero centinaia di casi “nascosti”, che la farmacovigilanza italiana ed europea fanno acqua, per loro incapacità, per la pressione dell'industria farmaceutica e (riesumando un vecchio caso del 2008) per la corruzione.

Questa maniera di argomentare, virulenta e ignorante, non solo contribuisce ad alimentare dubbi e sfiducia nella popolazione, in questo caso nei genitori delle ragazze e dei ragazzi che devono essere vaccinati, ma accresce la sfiducia generale nei confronti di tutte le vaccinazioni, e impedisce soprattutto di fare un discorso serio, razionale, sulla opportunità di alcune scelte di politica vaccinale: è giusto vaccinare tutti i ragazzi non per un problema di sicurezza del vaccino ma per un problema di opportunità, o era meglio usare i fondi (scarsi) a disposizione per altre scelte? Siamo sicuri che oltre alla vaccinazione anti HPV il sistema di diagnosi precoce del tumore del collo dell'utero (il PAP test) venga mantenuto efficiente e anzi potenziato, e non ci si limiti alla vaccinazione?

L'AIFA in questo caso si è mossa in maniera contraddittoria. All'inizio, di fronte a macroscopiche falsità, di fronte a una chiara ignoranza dei dati e delle norme da parte di *Report*, ha scelto la via del silenzio. Non sarebbe stato meglio dare maggiori informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse da parte di cittadini, medici e farmacisti? Comunicare i reali numeri delle segnalazioni per i vaccini anti HPV, informare sulle attività che Regioni e AIFA svolgono da anni, sull'analisi delle segnalazioni e dei segnali che viene svolta periodicamente?

In un secondo tempo, quando il problema vaccini ha monopolizzato le prime pagine dei giornali, ha cambiato atteggiamento, mettendo sul suo sito (www.agenziafarmaco.gov.it) un corposo rapporto dell'Istituto superiore di sanità sulla segnalazione di reazioni avverse da vaccini negli anni 2014-2015, al quale sembra che debba seguire presto il rapporto 2016. Non c'è ragione di non essere più



trasparenti, soprattutto quando si tratta di dimostrare un lavoro che si svolge da anni, che impegna clinici, medici di sanità pubblica, farmacisti e regolatori. Non si deve avere paura di rendere noti i dati sulle reazioni avverse temendo di scoraggiare i cittadini a vaccinarsi. Nulla è più pericoloso della mancanza di informazioni e di trasparenza; in questa situazione possono trovare largo ascolto le panzane più grandi, e trasmissioni come quella di *Report* sulla vaccinazione anti HPV possono avere un grande impatto negativo, che in condizioni “normali” non avrebbero avuto.

Reazioni avverse cutanee da antiepilettici

La cute è frequentemente coinvolta nelle reazioni avverse da farmaci e praticamente qualsiasi classe di farmaci – ma con particolare frequenza i FANS, gli antibiotici e i farmaci antiepilettici (FAE) – possono esserne responsabili (vedi tabella).¹

Tabella. Reazioni avverse cutanee da farmaci¹

Manifestazione cutanea	Farmaci più frequentemente responsabili (in corsivo gli antiepilettici)
Esantema	Allopurinolo, aminopenicilline, cefalosporine, <i>antiepilettici</i> , sulfonamidi
Orticaria e angioedema	Antibiotici, anestetici, FANS, ACE inibitori
Eritroderma	Sulfonamidi, cloroquina, penicillina, <i>fenitoina</i> , <i>carbamazepina</i> , allopurinolo, isoniazide
Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)	Sulfonamidi, <i>antiepilettici</i> , oxicam-FANS, allopurinolo
Pustolosi esantematica acuta generalizzata	Aminopenicilline, idrossiclorochina, sulfonamidi
Sindrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Allopurinolo, fenobarbital, <i>carbamazepina</i> , <i>fenitoina</i> , <i>lamotrigina</i> , <i>valproato</i> , minociclina, sulfasalazina, inibitori di pompa protonica
Vasculite	Antibiotici, diuretici, FANS, <i>antiepilettici</i> , antipsicotici, inibitori del TNF alfa, rituximab, interferone beta

Dal 16% al 35% dei bambini con una reazione avversa da farmaco ha una manifestazione cutanea e si stima che il 2,5% dei bambini in trattamento farmacologico e il 12% di coloro che assumono antibiotici possano avere una reazione avversa cutanea.^{2,3} Spesso si tratta di reazioni non gravi e autolimitanti (esantema, orticaria) che sono, magari erroneamente, classificate come “allergiche”, mentre sono piuttosto da riferirsi a una concomitante situazione infettiva o autoimmune. In questi casi solo una piccola parte (5-10%) delle ipotizzate “allergie” al farmaco trova conferma in una successiva riesposizione controllata.

Più interessanti e comunque difficili da inquadrare dal punto di vista eziologico e patogenetico sono le reazioni su base immunologica (allergia vera), da ipersensibilità, idiosincrasia e le pseudo-allergie. Si tratta di manifestazioni cutanee spesso gravi (anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, sindrome DRESS) che hanno mortalità elevata e che richiedono una pronta individuazione, l'immediata sospensione del farmaco responsabile e un adeguato trattamento.

Antiepilettici sotto attenzione

Circa il 3% dei pazienti in terapia antiepilettica ha una reazione avversa cutanea; spesso si tratta di un esantema morbilliforme (50-95%) o di orticaria (5-22%), che compaiono entro 3-20 giorni dopo l'inizio della terapia e scompaiono spontaneamente con la sospensione del farmaco.⁴ Più raramente gli antiepilettici danno luogo a gravi reazioni cutanee con tassi di mortalità che vanno dall'1-5% per la sindrome di Stevens-Johnson al 5% per la pustolosi esantematica, al 10% per la sindrome DRESS, fino al 25-30% per la necrolisi epidermica tossica.⁵ Complessivamente, i farmaci antiepilettici sono la causa più frequente di gravi reazioni avverse cutanee e, tra questi farmaci, il rischio è

particolarmente elevato per fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e oxcarbazepina (composti aromatici).

Nel 90% dei casi i sintomi compaiono entro i primi due mesi dall'inizio della terapia e possono ripresentarsi nel momento in cui un antiepilettico aromatico è sostituito da un principio della stessa classe, indicando una forte reattività crociata tra composti della stessa classe. Anche la lamotrigina, che ha una struttura diversa dai farmaci antiepilettici aromatici, può dare rash cutaneo, soprattutto se in associazione con il valproato o se l'incremento del dosaggio all'inizio della terapia è troppo rapido.⁶

La monoterapia con topiramato, gabapentin o levetiracetam sembra essere invece esente da gravi reazioni di ipersensibilità e anche l'acido valproico appare piuttosto sicuro da questo punto di vista.

I fattori in gioco

Tra i fattori che concorrono al manifestarsi di una grave reazione cutanea hanno oggi crescente rilevanza alcune varianti genetiche legate al metabolismo dei farmaci e alla risposta immune HLA-mediata.⁷ Una variante genetica del citocromo P450 (CYP2C9) è fortemente associata a gravi reazioni alla fenitoina. La reazione cutanea da carbamazepina si correla con la presenza di HLA-B*15:02, B*15:11, B44 e B*59:01 nelle popolazioni asiatiche e a HLA-A*31:01 negli europei e nei giapponesi, la reazione cutanea da fenitoina a HLA-B*15:02 e quella da lamotrigina a HLA-B*38. Queste osservazioni hanno aperto la strada allo screening preventivo a Taiwan, Hong-Kong e Singapore delle gravi reazioni cutanee da carbamazepina, focalizzato sull'identificazione dell'HLA-B*15:02. Analoga cautela è raccomandata prima di utilizzare la carbamazepina in qualsiasi paziente di origine o ascendenza asiatica.

Le gravi reazioni cutanee da farmaci antiepilettici sono dunque possibili, con un range di gravità che va dall'eritema morbilliforme diffuso alla dermatite esfoliativa e alla necrolisi epidermica. Febbre ed elevazione degli enzimi epatici sono elementi comuni di queste forme che si evolvono con eosinofilia e coinvolgimento multiorgano (linfadenopatia, epatite, polmonite, nefropatia) nella sindrome DRESS, con lesioni esfolianti della cute e delle mucose che si estendono in meno del 10% della superficie cutanea nella sindrome di Stevens-Johnson o in più del 30% nella necrolisi epidermica tossica.⁴ Sepsi e coinvolgimento polmonare rappresentano i maggiori rischi per la vita del paziente nel quale, se sopravvive, possono residuare importanti lesioni invalidanti della cute e delle mucose. La sospensione immediata del farmaco è il primo provvedimento da adottare e, per quanto la loro efficacia sia dibattuta, i corticosteroidi e le immunoglobuline endovena vengono comunemente impiegati. La ripresa della terapia antiepilettica dovrà avvenire con un farmaco di classe diversa per evitare il rischio concreto della reattività crociata.

Michele Gangemi¹ ed Enrico Valletta²

¹ Pediatra di famiglia, Verona

² UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni-L Pierantoni, Forlì

Bibliografia

1. Eur J Intern Med 2016;28:17-24. CDI □□□
2. Pediatrics 2007;120:e1082-96. CDI □□□
3. Pediatr Drugs 2013;15:493-503. CDI NS
4. Pharmacol Rep 2015;67:426-34. CDI NS
5. Allergol Immunopathol 2016;44:83-95. CDI □□□
6. Epilepsia 1999;40:985-91. CDI ■■□
7. Int J Mol Sci 2016;17:1890. CDI □□□

Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Graziano Onder**, Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, e **Luca Pellizzari**, Geriatria A, Azienda Ospedaliera universitaria Integrata, Verona

Farmaci ad azione anticolinergica negli anziani

Molti farmaci di comune utilizzo nella pratica clinica hanno un'attività anticolinergica. Si tratta in gran parte di farmaci psicotropi come antidepressivi triciclici, antipsicotici, ma anche di farmaci che agiscono su altri organi e apparati, come per esempio gli antistaminici di prima generazione o la furosemide ([vedi tabella](#)).

I farmaci con azione anticolinergica possono causare tossicità gastrointestinale (per esempio secchezza delle fauci, nausea, stitichezza, crampi addominali), urinaria (ritenzione urinaria acuta), oculare (cicloplegia, ipertensione oculare fino al glaucoma acuto) e cardiaca (aritmie). Particolarmente rilevante è la tossicità neurologica, che si può manifestare con confusione mentale, vertigini, sincope, sonnolenza, letargia e, specie nel paziente anziano, irritabilità, discinesie precoci e tardive, insonnia.

Una particolare suscettibilità

Gli anziani sono particolarmente suscettibili alla tossicità neurologica dei farmaci anticolinergici a causa di:

- modifiche fisiologiche e patologiche dell'invecchiamento, quali un'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica e la riduzione del pool di acetilcolina presente nel corpo
- uso di molteplici farmaci con tale azione. A tale riguardo è stato provato che farmaci con attività anticolinergica sono assunti dal 90% degli ultrasessantacinquenni nella popolazione generale.^{1,2} Nella popolazione dei ricoverati in una residenza sanitaria assistenziale (RSA), oltre il 30% degli anziani assume due o più farmaci con attività anticolinergica e il 5% ne assume addirittura cinque.³

Le conseguenze cognitive

Prove crescenti in letteratura mostrano come i farmaci con attività anticolinergica contribuiscano ad alterare in vari ambiti le funzioni cognitive, svolgendo un ruolo rilevante nello sviluppo dello stato confusionale acuto, dei disturbi cognitivi (mild cognitive impairment, MCI), fino ad aumentare il rischio di demenza.

Uno studio del 2014, su una coorte di 3.435 pazienti di età media 74 anni seguiti per 10 anni, ha mostrato che un'esposizione continuativa a farmaci anticolinergici aumentava in maniera significativa il rischio di demenza di Alzheimer (hazard ratio 1,63, limiti di confidenza al 95% da 1,24 a 2,14) e di demenza da ogni causa (hazard ratio 1,54, limiti di confidenza al 95% da 1,21 a 1,96).⁴ Allo stesso modo da uno studio prospettico che ha reclutato 36.015 pazienti di età media 83 anni è emerso che l'uso di farmaci con attività anticolinergica è associato a un aumento del rischio di ospedalizzazione per delirium. In particolare il rischio di tale evento era aumentato quando si assumevano due (hazard ratio 2,58, limiti di confidenza al 95% da 1,91 a 3,48) o tre farmaci con effetti anticolinergici (hazard ratio 3,87, limiti di confidenza al 95% da 1,83 a 8,21).⁵

In un altro studio su 372 anziani ultrasessantenni l'uso di farmaci con attività anticolinergica si associava a punteggi peggiori in una serie di test di una batteria neuropsicologica che misuravano tempi di reazione, attenzione, memoria verbale e non verbale, funzioni del linguaggio e capacità visuospatiali.⁶

Questi effetti cognitivi negativi si traducono anche in una peggiore performance fisica negli anziani che fanno uso di questi farmaci. E' stato infatti dimostrato che, anche in assenza di reazioni avverse manifeste, i farmaci con attività anticolinergica possono portare a un peggioramento della mobilità, della forza muscolare e dell'equilibrio e in ultimo avere un impatto sul livello di autosufficienza in anziani che vivono a casa.¹

Gli effetti non neurologici

Oltre a quelli neurologici, gli effetti cardiologici della terapia con farmaci ad azione anticolinergica possono causare importanti conseguenze per la salute. Recentemente è stato pubblicato uno studio focalizzato sull'impatto degli anticolinergici negli anziani cardiopatici che ha coinvolto 3.761 persone (età media 83 anni, follow up medio 1,4 anni).³ Nell'analisi, corretta per i fattori di confondimento, i pazienti con carico anticolinergico lieve (hazard ratio 1,46, limiti di confidenza al 95% da 1,12 a 1,90) e moderato-grave (hazard ratio 1,41, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 1,79) avevano un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. L'incidenza di tali eventi era maggiore nei soggetti coronaropatici, suggerendo che la malattia coronarica possa presentare un substrato favorevole a rendere manifesti gli effetti aritmogeni degli anticolinergici.

Gli strumenti di valutazione

Come detto sono numerosi i farmaci ad azione anticolinergica (vedi tabella). Al riguardo va sottolineato che negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi strumenti per misurare l'effetto legato all'esposizione cumulativa a tali farmaci: la Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), la Anticholinergic Risk Scale (ARS) e la Anticholinergic Drug Scale (ADS).

Tabella. Farmaci di comune utilizzo con attività anticolinergica

Farmaco	Classe farmacologica	Attività anticolinergica intrinseca
Loperamide	agonista dei recettori oppioidi	++
Carbamazepina	antiepilettico	++
Amantadina	dopamino-agonista antiparkinsoniano	++
Clorpromazina	neurolettico	+++
Baclofen	miorilassante ad azione centrale	++
Aloperidolo	neurolettico	++
Quetiapina	antipsicotico atipico	++
Olanzapina	antipsicotico atipico	+++
Furosemide	diuretico dell'ansa	+
Colchicina	veleno del fuso mitotico	+
Amitriptilina	antidepressivo triciclico	+++
Paroxetina	inibitori selettivi della ricaptazione serotonina	++
Prometazina	antistaminico di 1° generazione	+++

Adattato dalla voce bibliografica 5



Sebbene eterogenei, questi strumenti sono però utili per valutare il carico anticolinergico complessivo e possono pertanto essere importanti strumenti nelle mani dei medici prescrittori. In pratica è necessario, per il medico che prende in cura il paziente anziano, conoscere i potenziali effetti anticolinergici dei farmaci e valutare attentamente l'appropriatezza della prescrizione di un farmaco non solo basandosi sulle linee guida, ma anche sul carico anticolinergico, al fine di evitare ospedalizzazioni, sviluppo di disabilità, demenza ed eventi cardiovascolari.

Emanuele Villani,¹ Graziano Onder,¹ Luca Pellizzari²

¹ Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Geriatria A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. Clin Pharmacol Ther 2007;81:235-41. CDI □□□
2. Arch Gen Psychiatry 2003;60:198-203. CDI NS
3. J Am Med Dir Assoc.2016;17:1056-9. CDI □□□
4. JAMA Intern Med 2015;175:401. CDI ■□□
5. J Am Geriatr Soc.2014;62:1916-22. CDI □□□
6. Brit Med J 2006;332:455-9. CDI □□□



I rischi dell'anestesia in pediatria

Lo studio prospettico osservazionale APRICOT ha analizzato la frequenza e le caratteristiche delle reazioni avverse all'anestesia in età pediatrica. È stato realizzato in 261 centri di 33 paesi europei, ciascuno dei quali ha reclutato nell'arco di 2 settimane bambini e adolescenti fino a 15 anni di età candidati all'anestesia generale o alla sedazione per un intervento chirurgico elettivo o in emergenza.

Complessivamente, sono stati sottoposti ad anestesia 30.874 pazienti (età media 6,35 anni, 361 neonati) con 127 tecniche diverse.

L'incidenza di reazioni avverse gravi durante o immediatamente dopo le procedure è stata del 5,2%, maggiore con l'anestesia generale che con la sedazione (rischio relativo 2,69, limiti di confidenza al 95% da 1,38 a 5,26).

Le complicanze respiratorie erano le più frequenti (3,1%). L'insorgere di un'instabilità cardiovascolare (1,9%) si traduceva in una quota non trascurabile di casi in esiti sfavorevoli a brevissimo termine (5,4%).

La mortalità ospedaliera a 30 giorni è risultata pari a 10 casi su 10.000 pazienti ma nessun decesso è stato correlato all'anestesia.

Per quanto riguarda le caratteristiche del paziente, avevano un impatto l'età (riduzione del rischio di complicanze respiratorie gravi del 12% per ogni anno di età in più), la storia clinica e le condizioni cliniche.

Circa le caratteristiche della procedura, aveva un peso l'esperienza degli operatori ma non la struttura sanitaria.

Lo studio descrive un quadro ancora molto variabile, ma ha il pregio di mettere in evidenza gli aspetti che aumentano il rischio non trascurabile di eventi avversi con l'anestesia in età pediatrica.

1. Habre W, Disma N, et al; APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med* 2017;5:412-25. **CDI** □□□

Sanguinamento gastrointestinale: nuovi anticoagulanti a confronto

Uno studio retrospettivo statunitense coordinato dai ricercatori della Mayo Clinic ha fatto ricorso a OptumLabs, un archivio elettronico in cui convergono i dati sanitari di diverse assicurazioni sanitarie statunitensi, per indagare la sicurezza degli anticoagulanti orali. Ha selezionato tre coorti di pazienti con fibrillazione atriale e senza valvulopatia che tra ottobre 2010 e febbraio 2015 erano stati in trattamento con dabigatran (inibitore diretto della trombina), rivaroxaban e apixaban (inibitori diretti del fattore Xa) e ha effettuato confronti testa a testa fra i singoli farmaci (rivaroxaban vs dabigatran, n=31.574; apixaban vs dabigatran, n=13.084; apixaban vs rivaroxaban, n=13.130).

L'impiego di apixaban si associava a un rischio di sanguinamento gastrointestinale inferiore sia a dabigatran (hazard ratio 0,39, limiti di confidenza al 95% da 0,27 a 0,58) sia a rivaroxaban (hazard ratio 0,33, limiti di confidenza al 95% da 0,22 a 0,49). Tra questi due farmaci, rivaroxaban comportava un rischio maggiore ma non significativamente di dabigatran (hazard ratio 1,2, limiti di confidenza al 95% da 1 a 1,45).

Anche sopra i 75 anni di età, quando la frequenza di sanguinamento era in assoluto più elevata, apixaban ha mostrato un miglior profilo di sicurezza rispetto a dabigatran (hazard ratio 0,45, limiti



di confidenza al 95% da 0,29 a 0,71) e a rivaroxaban (hazard ratio 0,39, limiti di confidenza al 95% da 0,25 a 0,61) e una sostanziale equivalenza degli altri due farmaci.

I tempi mediani alla comparsa di sanguinamento si collocavano sotto i 120 giorni con dabigatran e i 90 giorni con apixaban e rivaroxaban.

I risultati dello studio aggiungono, al già noto aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale con i nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin, un confronto diretto tra i farmaci di questa classe. Secondo gli autori questo dato può essere utile al medico per le scelte terapeutiche più appropriate soprattutto nell'anziano e per discuterle con il paziente.

1. Abraham NS, Noseworthy PA, et al. **Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study.** *Gastroenterology* 2017;152:1014-22.e1. **CDI** □□□

Ombre e luci dell'atropina per la miopia pediatrica

Una revisione sistematica ha indagato efficacia e sicurezza dell'atropina per il trattamento della miopia in età pediatrica. I ricercatori hanno selezionato 19 studi randomizzati e controllati o di coorte per un totale di 3.137 pazienti sotto i 18 anni di età seguiti nell'anno successivo per valutare l'evoluzione del difetto di rifrazione e/o la frequenza di eventi avversi. I soggetti assegnati ai bracci di intervento erano stati trattati con l'anticolinergico in gocce oculari a diverse dosi (bassa, 0,01%, moderata, da >0,01% a <0,5%, alta, da 0,5% a 1%).

I pazienti trattati con atropina avevano un minor calo della vista nell'anno successivo, senza particolari differenze rispetto ai dosaggi usati (differenza media: dosi basse 0,5 diottrie all'anno; dosi moderate 0,57 diottrie all'anno; dosi elevate 0,62 diottrie all'anno, $p < 0,001$).

L'incremento della posologia si associava invece a un aumento della probabilità di eventi avversi. Per esempio l'incidenza di fotofobia passava dal 6,3% al 17,8% fino al 43,1%, ($p = 0,03$); quella di riduzione dell'acuità per la visione ravvicinata dal 2,3% all'11,9% e fino all'11,6% ($p = 0,007$).

L'atropina rappresenta un'opzione terapeutica emergente per il trattamento della miopia, ma il profilo di efficacia e di sicurezza non è chiaramente definito. Questa revisione offre un importante contributo su entrambi gli aspetti. Vista la parità di efficacia delle varie dosi e l'aumento invece degli eventi avversi all'aumentare del dosaggio è bene usare le minime dosi efficaci.

1. Gong Q, Janowski M, et al. **Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis.** *JAMA Ophthalmol* 2017; DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1091. **CDI** □□□

Rischio di glaucoma con bevacizumab

Uno studio di coorte condotto nella provincia canadese della British Columbia fa emergere i rischi associati alla somministrazione ripetuta e ravvicinata di bevacizumab per via intravitreale.

I ricercatori hanno selezionato i pazienti con degenerazione maculare essudativa che nel periodo 2009-2013 avevano ricevuto la prima iniezione dell'inibitore del fattore di crescita endoteliale e hanno poi confrontato i 74 casi che erano stati operati di glaucoma e 740 soggetti di controllo appaiati per età (media 81 anni) e caratteristiche della malattia.

E' emerso che la probabilità dell'intervento oculistico cresceva con il numero delle iniezioni di bevacizumab ricevute, fino a raggiungere la significatività con ≥ 7 iniezioni all'anno (rischio relativo rispetto a ≤ 3 iniezioni all'anno 2,48, limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 4,93). Sempre stando ai dati statistici, un'intensità di trattamento di 4-6 iniezioni all'anno non sembrava avere un impatto sfavorevole (rischio relativo 1,65, limiti di confidenza al 95% da 0,84 a 3,23).



L'ipotesi è che il farmaco comporti un aumento persistente della pressione oculare che può condurre nel tempo allo sviluppo di glaucoma.

La raccomandazione è di trovare un equilibrio tra le esigenze di rallentare la malattia degenerativa e di evitare le ricadute sfavorevoli del trattamento.

1. Eadie BD, Etminan M, et al. Association of repeated intravitreal bevacizumab injections with risk for glaucoma surgery. *JAMA Ophthalmol* 2017; DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0059. **CDI** ■□□

Interazioni tra carbamazepina e contraccettivi

Uno studio statunitense segnala che l'assunzione di carbamazepina interferisce con la biodisponibilità dell'etonogestrel rilasciato dai dispositivi intrauterini fino ad annullarne l'effetto di soppressione dell'ovulazione.

I ricercatori hanno arruolato 13 volontarie sane in età fertile che utilizzavano il dispositivo intrauterino da 15-35 mesi (media 23 mesi), ma hanno incluso nell'analisi dei dati solo 10 donne per problemi di aderenza al protocollo sperimentale.

I livelli circolanti di etonogestrel sono stati determinati in partenza e dopo la somministrazione per 3 settimane di carbamazepina, iniziando da una dose di 100 mg 2 volte al giorno, con incrementi progressivi di settimana in settimana, fino alla dose di 300 mg 2 volte al giorno.

Si è osservata una significativa riduzione ($p=0,005$) dei livelli mediani del progestinico, da 158,1 pg/ml (variabili da 128 a 347 pg/ml) a 50,9 pg/ml (variabili da 39 a 202 pg/ml). In 8 donne su 10 i livelli erano sotto la soglia efficace per la soppressione dell'ovulazione (<90 pg/ml).

Peraltro all'ecografia transvaginale, lo spessore dell'endometrio e la presenza di strutture simil-follicolari a livello ovarico non hanno mostrato differenze significative in partenza e al termine del trattamento sperimentale.

La carbamazepina è un antiepilettico di uso abbastanza comune, in grado di indurre il citocromo P-450 3A4 e quindi di ridurre le concentrazioni sieriche degli estroprogestinici. Stando ai risultati di questo studio, tale interazione farmacologica può compromettere l'efficacia dei contraccettivi intrauterini a rilascio ormonale.

1. Lazorwitz A, Davis A, et al. The effect of carbamazepine on etonogestrel concentrations in contraceptive implant users. *Contraception* 2017; DOI:10.1016/j.contraception.2017.03.004. **CDI NS**

Eccesso di mortalità con gli inibitori del check point immunitario?

Una revisione sistematica ha individuato un eccesso di mortalità correlata al trattamento con inibitori del *check point* immunitario, farmaci usati in ambito oncologico.

I dati sono stati ricavati da 18 studi clinici di fase 2 o 3 relativi a 10.849 pazienti trattati con gli inibitori del *check point*.

Un aumento del rischio di morte si è osservato in realtà solo con i farmaci attivi sulla via CTLA-4, come ipilimumab e tremelimumab (odds ratio 1,8, limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 2,59, $p=0,002$) ma non con quelli attivi sulla via PD-1, come nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab (odds ratio 0,63, limiti di confidenza al 95% da 0,31 a 1,3, $p=0,22$).

Le cause più frequenti di morte correlate ai farmaci erano diarrea/colite grave, sepsi neutropenica e tossicità epatica acuta.



Non si è osservata alcuna associazione tra il tipo di neoplasia trattata (melanoma, cancro del polmone non a piccolo cellule, miscellanea di altri tumori) e il rischio di morte.

Gli inibitori del *check point* immunitario sono ormai più che una promessa tra i farmaci antitumorali. Delle due sottoclassi di farmaci gli anticorpi anti CTLA-4 hanno fatto per primi il loro ingresso sul mercato e, stando ai risultati di questa metanalisi, avrebbero un profilo di sicurezza peggiore.

1. **Abdel-Rahman O, Helbling D, et al. Treatment-related death in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017; 29:218-30. CDI NS**

Cautela con i supplementi nel perioperatorio

L'assunzione di supplementi dietetici e di erboristeria da parte di pazienti candidati alla chirurgia può interferire con l'azione di alcuni farmaci utilizzati in occasione dell'intervento.

Uno studio trasversale israeliano ha fotografato questo rischio attraverso 526 interviste a pazienti ricoverati in un ospedale universitario e in attesa di intervento (chirurgia bariatrica 39% dei casi, ortopedica 20%). Una quota consistente di pazienti (44%) ha riferito l'assunzione di supplementi dietetici e di erboristeria teoricamente in grado di interferire con l'anestesia nel 16,5% dei casi e con i farmaci antiaggreganti assunti nel perioperatorio in un altro 10%.

Il danno potenziale si è fortunatamente concretizzato in una minoranza degli operati, visto che dalle cartelle cliniche sono risultati solo 3 casi di sanguinamento maggiore.

E' però preoccupante il dato che l'impiego di supplementi era riportato solo nell'11% delle cartelle cliniche degli effettivi utilizzatori.

Ancora una volta emerge che l'assunzione di prodotti dietetici e di erboristeria è una realtà sommersa e sottovalutata nella portata delle sue conseguenze sia dai medici sia dai pazienti. Andrebbe indagata con maggiore attenzione in occasione di qualsiasi intervento sanitario (chirurgia, modificazione di un programma terapeutico) o visita medica.

2. **Levy I, Attias S, et al. Perioperative risks of dietary and herbal supplements. World J Surg 2017;41:927-34. CDI □□□**

Fratture osteoporotiche con i farmaci psichiatrici

L'uso di farmaci psichiatrici si associa a un aumento del rischio di fratture da osteoporosi. Lo suggerisce lo studio Manitoba Bone Density Program effettuato su un ampio gruppo di soggetti sopra i 40 anni della provincia canadese del Manitoba con l'ausilio del FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Questo metodo, messo a punto dall'OMS, stima il rischio a 10 anni di avere una frattura da osteoporosi in diverse sedi tenendo conto dei dati della mineralometria ossea e di una serie di fattori di rischio (età, genere, peso e altezza, storia individuale e familiare di fratture e di malattie reumatologiche, abitudine al fumo e all'alcol, uso di steroidi).

La popolazione studiata comprendeva 68.730 soggetti (62.275 donne, età media 64,2 anni). I pazienti con malattia mentale sono stati identificati dai dati retrospettivi di 3 anni del servizio sanitario locale ed è stata raccolta l'anamnesi farmacologica e la storia di fratture. E' emersa la presenza di un disturbo mentale nel 20% del campione (9,6% depressione, 9% disturbo d'ansia, 0,3% schizofrenia) e l'uso di farmaci psichiatrici nel 30,7%.

A un follow up di 485.322 anni-persona (mediana 6,7 anni), l'8,4% (n=5.750) era stato sottoposto a una mineralometria, il 2,3% (n=1.579) aveva subito una frattura ossea, il 13,1% (n=8.998) era morto. Dall'analisi effettuata tenendo conto soltanto del punteggio FRAX l'essere depresso comportava una maggiore probabilità di aver effettuato l'indagine (hazard ratio 1,39, limiti di confidenza al 95% da



1,27 a 1,51, $p < 0,05$) e di incorrere in una frattura dell'anca (hazard ratio 1,43, limiti di confidenza al 95% da 1,22 a 1,69, $p < 0,05$).

Tuttavia, dopo l'aggiustamento per l'uso di farmaci, la significatività statistica di queste associazioni non veniva raggiunta ed emergeva un'associazione indipendente tra probabilità di effettuazione dell'esame e rischio di frattura, significativa con tutte le classi di farmaci dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (hazard ratio per mineralometria 1,43, limiti di confidenza al 95% da 1,27 a 1,6 e per fratture 1,48, limiti di confidenza al 95% da 1,18 a 1,85), antipsicotici (hazard ratio 1,43, limiti di confidenza al 95% da 1,15 a 1,77 e 2,14, limiti di confidenza al 95% da 1,52 a 3,02) e benzodiazepine (hazard ratio 1,15, limiti di confidenza al 95% da 1,04 a 1,26 e 1,24, limiti di confidenza al 95% da 1,05 a 1,47).

Il punteggio FRAX conduceva a una sottostima della probabilità a 10 anni sia di effettuare una mineralometria ossea del 29% sia di avere una frattura dell'anca del 51% per i pazienti depressi, per effetto del rischio aggiuntivo riconducibile ai trattamenti farmacologici.

Nei pazienti con malattie psichiatriche era stata segnalata una frequenza abnormemente elevata di disturbi dell'osso/fratture, ma la relazione con l'uso di antipsicotici, per quanto sospettabile, non era mai stata chiaramente dimostrata.

3. Bolton JM, Morin SN, et al. Association of mental disorders and related medication use with risk for major osteoporotic fractures. *JAMA Psychiatry* 2017. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0449. CDI □□□

Rischio di infarto del miocardio con i FANS

Una revisione sistematica coordinata dai ricercatori dell'Università di Montreal segnala, sulla base di una metanalisi di 8 studi canadesi, finlandesi e britannici, un aumento del rischio di infarto del miocardio, dose-dipendente e massimo nel primo mese di assunzione con gli antinfiammatori non steroidei. I dati sono stati ricavati da 8 archivi sanitari o registri di prescrizioni relativi alla popolazione generale o anziana (446.763 soggetti coinvolti, 61.460 con storia di infarto del miocardio).

L'assunzione di un antinfiammatorio per una settimana o più aumentava il rischio di infarto in misura variabile secondo il farmaco usato ma senza una netta differenza tra FANS tradizionali e inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (celecoxib odds ratio 1,24, limiti di confidenza al 95% da 0,91 a 1,82; ibuprofene 1,48, da 1 a 2,26; diclofenac 1,5, da 1,06 a 2,04; naprossene 1,53, da 1,07 a 2,33; rofecoxib 1,58, da 1,07 a 2,17).

Un'assunzione più prolungata non aumentava proporzionalmente il rischio, mentre lo aumentava il crescere del dosaggio giornaliero.

E' generalmente accettato che gli antinfiammatori non steroidei per bocca possano aumentare il rischio di infarto del miocardio, ma la rarità dell'evento non consente di fare ricorso a studi clinici disegnati ad hoc per stimarne l'entità e gli studi già disponibili per valutare il profilo di sicurezza escludevano i pazienti con rischio cardiovascolare elevato. Anche uno degli studi clinici più ampi sulla questione, il PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen) ha individuato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari sia con gli inibitori selettivi della ciclossigenasi sia con i FANS tradizionali, ma con il limite di aver analizzato una popolazione di pazienti con artropatia trattati cronicamente anziché di utilizzatori sporadici e senza il confronto con il placebo.

Questa metanalisi evidenzia che tutti gli antinfiammatori aumentano il rischio di infarto, specialmente nel primo mese d'uso e a dosaggi alti. Per quanto riguarda l'AIFA, esiste una



indicazione a prescrivere con cautela i dosaggi elevati di anti COX-2.

4. Bally M, Dendukuri N, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909. DOI: 10.1136/bmj.j1909. **CDI** □□□

I rischi degli steroidi a breve termine

Per quanto di breve durata, un trattamento con steroidi sistemici non è scevro da rischi. Lo stabilisce uno studio retrospettivo di coorte condotto dai gastroenterologi dell'Università del Michigan su un ampio campione di assistiti dalle assicurazioni private rappresentativo della realtà statunitense: 1.548.945 adulti di 18-64 anni, 327.452 (21,1%) dei quali trattati con questa classe di farmaci per via orale per meno di un mese.

La prescrizione era stata effettuata da generalisti e specialisti prevalentemente per infezioni delle vie aeree superiori o inferiori, disturbi muscolo-scheletrici soprattutto a carico della colonna vertebrale o allergie ed era destinata in genere a pazienti di età avanzata, di genere femminile o di etnia bianca, con significative variazioni regionali ($p < 0,001$ per tutte queste caratteristiche). La dose mediana prednisone-equivalente era di 20 mg al giorno.

Già entro 30 giorni dall'inizio della terapia (durata mediana 6 giorni) si è osservato, rispetto agli assistiti non esposti, un aumento del rischio di eventi avversi come sepsi (rapporto tra i tassi di incidenza 5,3, limiti di confidenza al 95% da 3,8 a 7,41), tromboembolia venosa (rapporto tra i tassi di incidenza 3,33, limiti di confidenza al 95% da 2,78 a 3,99) e fratture (rapporto tra i tassi di incidenza 1,87, limiti di confidenza al 95% da 1,69 a 2,07) che si attenuava nei 2 mesi successivi.

L'aumento del rischio era presente anche per dosi prednisone-equivalenti basse, inferiori a 20 mg al giorno (rapporto tra i tassi di incidenza: sepsi 4,02, limiti di confidenza al 95% da 2,41 a 6,69; tromboembolia venosa 3,61, limiti di confidenza al 95% da 2,81 a 4,64; fratture 1,83, limiti di confidenza al 95% da 1,6 a 2,1).

Gli autori sottolineano che nell'arco di un triennio uno statunitense su cinque è esposto a un trattamento con corticosteroidi per bocca. Il rischio di eventi avversi riguarda quindi parecchi milioni di soggetti negli Stati Uniti, come in tutto il mondo e ancora una volta mette in risalto l'importanza di un impiego appropriato di farmaci cui si associa, proprio per il largo consumo, una falsa percezione di sicurezza.

5. Waljee AK, Rogers MA, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415. DOI: 10.1136/bmj.j1415. **CDI NS**