

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Fototossicità e fotoallergie: importante è informare

Viene l'estate, e con il sole, il mare e gli ombrelloni arrivano anche le reazioni da fotosensibilità e da fotoallergia. Alcune di queste reazioni, anzi molte, possono essere scatenate da farmaci, per cui è bene che medici e pazienti siano informati.

Si parla di fototossicità quando c'è un danno cellulare o tissutale, dopo esposizione ai raggi ultravioletti, indotto da un farmaco o una sostanza fototossici, ingeriti o applicati sulla pelle. I farmaci più comuni sono: tetracicline (specialmente la doxiciclina), diuretici tiazidici, sulfamidici, fluorochinoloni, FANS (soprattutto il piroxicam), fenotiazine. Le reazioni fototossiche si manifestano come eritemi o ustioni solari sproporzionate rispetto al tempo di esposizione, che compaiono a distanza di minuti od ore dall'esposizione al sole e sono limitate caratteristicamente alla cute esposta. Nei casi gravi possono svilupparsi flittene e vesciche. La fotoallergia si manifesta invece con manifestazioni pruriginose, eruzioni eczematose nelle aree esposte al sole, che compaiono da uno a due giorni dopo l'esposizione ad agenti usati per via topica che funzionano come fotosensibilizzatori. Le sostanze più comuni nelle reazioni fotoallergiche sono i filtri solari (benzofenoni, cinnamati, dibenzoilmetani), fragranze come l'olio di sandalo; tra i farmaci sostanze antibatteriche come la clorexidina e l'esacloprofene, i FANS (soprattutto ketoprofene e diclofenac), le fenotiazine come la prometazina. Più raramente possono verificarsi reazioni fotoallergiche a farmaci sistemici, come chinidina, chinolonici, sulfamidici, ketoprofene e piroxicam.

In questi mesi è in discussione presso l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) una procedura di arbitrato (*referral*) sul ketoprofene topico, che è stato ritirato in Francia perché il bilancio beneficio rischio è stato giudicato negativamente. In Italia lo scorso anno, dopo una revisione dei casi nella Rete nazionale di farmacovigilanza, che metteva in luce numerosi casi di fotoallergia da ketoprofene (vista anche la grande diffusione di questo farmaco di automedicazione) sono state adottate misure per informare pazienti e medici sul rischio da fotoallergia (avvertenze nel foglietto illustrativo, pittogramma su foglietto illustrativo e confezione esterna, nota informativa importante ai medici, impegno, forse poco rispettato dalle aziende, a esporre *visual* con avvertenze nelle farmacie). Non conosciamo ancora l'esito del *referral* ma, se questi farmaci resteranno in commercio, i cittadini dovranno essere adeguatamente informati sui rischi da fotosensibilità e sull'uso sicuro di questi prodotti.

Mauro Venegoni
CRFV Lombardia

KETOPROFENE TOPICO RITIRATO IN FRANCIA

IN PRIMO PIANO

Riflettori accesi su nimesulide

In questi ultimi anni, a livello europeo sono state condotte due valutazioni sulla epatotossicità della nimesulide. In entrambe le occasioni il CHMP, Comitato scientifico dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA), ha espresso parere positivo sul rapporto beneficio/rischio del farmaco, raccomandando il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di tutti i medicinali contenenti nimesulide. Questi pareri sono stati ratificati dalla Commissione europea e le informazioni sul prodotto sono state modificate per introdurre delle limitazioni d'uso e ridurre al minimo i rischi connessi all'uso: è stato controindicato l'uso nei pazienti con insufficienza epatica; la dose orale massima è stata ridotta a 100 mg due volte al giorno con una durata massima di trattamento di 15 giorni; sono state incluse avvertenze sul rischio di epatite, epatite fulminante (compresi casi letali), ittero e colestasi; è stato raccomandato di interrompere immediatamente il trattamento all'insorgere dei primi segni e sintomi di sofferenza epatica. Anche le indicazioni terapeutiche sono state modificate specificando che la nimesulide deve essere prescritta solo come trattamento di seconda scelta per il dolore e solo dopo un'attenta valutazione dei rischi nel singolo paziente. Per approfondire ulteriormente il rischio epatico è stato anche deciso di effettuare alcuni studi epidemiologici su coorti in centri di trapianto oltre a un'indagine tesa a chiarire le modalità d'uso di nimesulide in Europa per individuare possibili abusi. Gli operatori sanitari sono stati adeguatamente informati attraverso l'invio di Note informative importanti sui rischi epatici associati all'uso di nimesulide. Di recente la Commissione europea ha aperto una nuova procedura di *referral* ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per effettuare una valutazione della tossicità gastrointestinale di nimesulide rispetto ai rischi gastrointestinali degli altri prodotti della stessa categoria terapeutica. Attualmente è in corso l'analisi dei dati disponibili.

Laura Sottosanti
AIFA

- 2 Inibitori di pompa e infezioni
- 4 L'istruttiva storia della sibutramina
- 6 Trombosi venosa profonda e oxaliplatino
- 8 Quanto segnalano i farmacisti

REAZIONI ONLINE

BASTA COLLEGARSI AL SITO
WWW.AGENZIAFARMACO.IT
E CLICCARE NELLA SEZIONE
"INFORMAZIONE SCIENTIFICA"
SU "REAZIONI ONLINE" PER AVERE
A DISPOSIZIONE NOTIZIE SEMPRE
AGGIORNATE DI FARMACOVIGILANZA

Scende il potassio con il cetuximab

OBIETTIVI Gli effetti avversi del cetuximab, un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il fattore di crescita epidermico usato nella terapia di alcune forme di cancro tra le quali le forme avanzate di cancro del polmone non a piccole cellule e di cancro del colon-retto, sono numerosi ma poca attenzione è stata dedicata negli studi pre commercializzazione alla possibile insorgenza di ipocaliemia, condizione clinica che pone il paziente a rischio di aritmia cardiaca.

METODI Un gruppo di ricercatori cinesi ha condotto una revisione sistematica sugli studi pubblicati di fase II-III di pazienti trattati con cetuximab (alla dose di 400 mg/m² in

vena il primo giorno quindi 250 mg/m² settimanalmente) nei quali fosse riportata l'incidenza degli effetti avversi e in particolare l'eventuale incidenza di ipocaliemia.

RISULTATI Sono stati identificati 11 studi per un totale di 2.254 pazienti, 1.324 dei quali trattati anche con cetuximab e gli altri con antitumorali diversi. All'analisi dei risultati emergeva un'alta incidenza di ipocaliemia di qualunque grado nei trattati con cetuximab rispetto ai controlli (8% dei casi, limiti di confidenza al 95% da 4,5 a 13,9) e in molti casi l'ipocaliemia era di grado 3 o 4 e quindi grave (6,2%, limiti di confidenza al 95% da 4,9 a 7,7).

Se confrontata con la terapia senza

cetuximab, la terapia con l'anticorpo monoclonale comportava un rischio maggiore di ipocaliemia (1,8, limiti di confidenza al 95% da 1,12 a 2,93).

COMMENTO Visto che la terapia con cetuximab si associa a un rischio aumentato di ipocaliemia, nei soggetti trattati occorre porre particolare attenzione all'equilibrio idroelettrolitico. Considerato il rischio di aritmie anche gravi legate all'ipocaliemia, il consiglio è di provvedere adeguatamente alla somministrazione di potassio qualora si rilevi la sua riduzione.

 Cao Y, Liu L. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:37-42.

Rischio suicidio aumentato con gli antiepilettici

OBIETTIVI Una revisione sistematica condotta dall'FDA nel 2008 aveva messo in guardia dal rischio suicidio nei pazienti in trattamento con farmaci anticonvulsivanti. L'uso dei farmaci si associava a un raddoppio del rischio di suicidio rispetto al placebo. Lo studio aveva però alcuni limiti, compreso il fatto che non dava indicazione rispetto ai singoli principi attivi, che sono molto diversi tra loro.

METODI Alcuni farmacoepidemiologi di Boston hanno analizzato i dati relativi a 297.620 nuovi episodi di trattamento in seguito a convulsioni per un follow up medio di 60 giorni. Hanno così rilevato 26 casi di suicidio, 801 casi di tentato suicidio e 41 casi di morti violente. Hanno poi correlato l'uso dei vari farmaci antiepilettici con la comparsa di questi esiti, confrontandone la frequenza rispetto a due farmaci di riferimento, topiramato e carbamazepina.

RISULTATI L'incidenza dell'esito composito (suicidio, tentato suicidio, morte violenta) andava da 6,2 per mille anni-persona con il primidone a 34,3 con la oxcarbamazepina. Il rischio di suicidio era aumentato con la gabapentina (hazard ratio 1,42), la lamotrigina (hazard ratio 1,84), l'oxcarbamazepina (hazard ratio 2,07), la tiagabina (hazard ratio 2,41) e il valproato (hazard ratio 1,65) rispetto al topiramato. Risultati simili dava l'analisi sulle morti violente.

COMMENTO L'uso di alcuni farmaci antiepilettici si associa a un maggior rischio di suicidi e comportamenti suicidari, in particolare con gabapentina, lamotrigina, oxcarbamazepina e tiagabina rispetto al topiramato, che in questo senso è il farmaco preferibile. I soggetti trattati con antiepilettici devono comunque essere seguiti con attenzione qualora manifestino idee suicidarie.

 Paterno E, Bohn R. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA* 2010;303:1401-9.

Gli inibitori di pompa agevolano

OBIETTIVI L'incidenza e la gravità delle infezioni da *Clostridium difficile* sono in aumento. Tra i possibili fattori di rischio c'è l'uso della terapia antiacida, in particolare con inibitori della pompa protonica. Tale associazione è discussa e due studi hanno cercato di fare chiarezza al riguardo.

METODI Nel primo studio sono stati raccolti in maniera prospettica i dati di 101.796 pazienti dimessi in un periodo di cinque anni a Boston. Veniva quindi messa in relazione la presenza o meno di una terapia antiacida (con anti H2 o con inibitori di pompa) con la comparsa di una successiva infezione da *Clostridium difficile*.

Nel secondo studio, condotto sempre a Boston, venivano presi in esame solo gli inibitori di pompa somministrati o meno a 1.166 pazienti che avevano in corso una terapia per un'infezione da *Clostridium difficile*, in questo caso si voleva analizzare l'influenza della terapia antiacida sulle possibili recidive dell'infezione.

RISULTATI Nel primo studio, quanto più alto era il livello di soppressione acida e tanto maggiore era il rischio di avere un'infezione da *Clostridium difficile*. Si passava infatti da uno 0,3% nei soggetti non trattati con terapia antiacida allo 0,6% in quelli trattati con anti H2, allo 0,9% nei soggetti in terapia quotidiana con inibitori di pompa, all'1,4% nei soggetti trattati con uno schema terapeutico che prevedeva la somministrazione di più dosi di inibi-

No alla vitamina D ad alta dose

OBIETTIVI La somministrazione di vitamina D nelle donne oltre i 70 anni di età è considerato un intervento protettivo nei confronti delle fratture da caduta. Le pazienti di questa età hanno comunque una scarsa *compliance* per cui un gruppo di medici di Melbourne, in Australia, ha provato a somministrare una singola dose annuale di 500.000 UI di colecalciferolo per valutarne l'efficacia preventiva su cadute e fratture.

METODI È stato condotto uno studio controllato e randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 2.256 donne ultrasessantenni in comunità trattate con alte dosi di colecalciferolo in un'unica somministrazione annuale per bocca o con placebo per un periodo di 3-5 anni.

RISULTATI In maniera inattesa le donne trattate con la vitamina D ad alto dosaggio avevano un maggior rischio di frattura: 171 fratture nel gruppo in trattamento rispetto a 135 fratture nel gruppo di controllo (rischio relativo 1,26). Il rischio era maggiore nei primi mesi dopo la somministrazione della megadose di vitamina (1,31 nei primi tre mesi), periodo nel quale la concentrazione di vitamina D nel sangue era elevatissima (in media 120 nmol/l).

COMMENTO Non è detto che la somministrazione di vitamine sia priva di effetti avversi, in particolare quando si usano le dosi alte o altissime. Sulla base dei dati australiani, la somministrazione di alte dosi di vitamina D alle donne dopo i 70 anni è da sconsigliare perché si associa a un effetto paradossale di aumento delle fratture.

 Sanders K, Stuart A, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.

il *Clostridium difficile*

tore di pompa al giorno. Dopo l'aggiustamento dei dati, l'odds ratio per un'infezione da clostridio passava da 1 per i soggetti non trattati a 1,53 per quelli del gruppo anti H2, a 1,74 per gli inibitori di pompa in singola dose quotidiana, a 2,36 per le dosi quotidiane multiple.

Nel secondo studio la ricorrenza di infezione da *Clostridium difficile* era maggiore nei soggetti che avevano iniziato un trattamento con inibitori di pompa durante un'infezione da clostridio: 25,2% rispetto a 18,5% nei non trattati con inibitori di pompa (hazard ratio 1,42 dopo correzione per i vari fattori di confondimento). Tale rischio era maggiore nei soggetti oltre gli ottant'anni.

COMMENTO La riduzione dell'acidità gastrica favorisce l'insorgenza della temibile infezione da *Clostridium difficile*. Ciò riguarda sia l'infezione primaria nei soggetti in trattamento con farmaci ad azione antiacida sia il rischio di ricorrenza. La prescrizione di farmaci che riducono l'acidità gastrica, in particolare gli inibitori di pompa, deve rispettare le indicazioni ed essere appropriata per non esporre inutilmente il paziente al rischio di effetti avversi anche gravi.

 Howell M, Novack V, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-90.

 Linsky A, Gupta K, et al. Proton pump inhibitors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8.

Le continue interruzioni portano a errori nella somministrazione

OBIETTIVI Le interruzioni nell'attività degli operatori sanitari in ospedale sono all'ordine del giorno, si stima per esempio che un medico abbia da 6 a 15 interruzioni in un'ora. Le interruzioni costringono ad abbandonare quanto si sta facendo e quindi a un calo di attenzione quando si riprende l'attività interrotta. Non c'erano però a oggi dati oggettivi per quanto riguarda gli eventuali errori di somministrazione della terapia da parte degli infermieri legati alle continue interruzioni. Uno studio svolto a Sidney, in Australia, mirava a valutare questa associazione.

METODI Sono stati osservati nella preparazione e somministrazione dei farmaci 98 infermieri per un totale di 4.271 farmaci somministrati a 720 pazienti nell'arco di due anni. Gli osservatori dovevano registrare il numero di interruzioni, il mancato rispetto delle procedure (per esempio il mancato rispetto dell'asepsi oppure la mancata identificazione del paziente o ancora il tempo in cui veniva lasciata in attesa una preparazione prima di essere somministrata e così via) e gli errori clinici (per esempio la somministrazione del farmaco sbagliato, oppure di una dose sbagliata, o la via di somministrazione diversa da quella indicata dal medico).

RISULTATI Ogni interruzione si associava a un aumento del 12,1% dei fallimenti procedurali e del 12,7% degli errori clinici. Si è verificata almeno un'interruzione nel 53,1% delle somministrazioni. Nel 74,4% delle somministrazioni è stato osservato almeno un fallimento procedurale (84,6% con le interruzioni rispetto a 69,6% nelle somministrazioni condotte senza interruzioni). Nel 25% delle somministrazioni c'è stato almeno un errore clinico (38,9% con almeno 3 interruzioni rispetto al 25,3% senza interruzioni). L'esperienza degli operatori non si associava a una riduzione degli errori causati dalle interruzioni, c'era anzi in questo sottogruppo una maggiore incidenza di fallimenti procedurali.

COMMENTO Le interruzioni si associano a un maggior rischio di mancato rispetto delle procedure di somministrazione dei farmaci e di errori clinici che possono avere conseguenze negative per il paziente. L'ambiente ospedaliero non è favorevole alla concentrazione, gli infermieri dovrebbero però essere coscienti che le continue interruzioni portano a una maggiore disattenzione e quindi a un rischio elevato di errore.

 Westbrook J, Woods A, et al. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch Intern Med* 2010;170:683-90.

Nei prossimi numeri verrà ripresa la pubblicazione dei casi clinici derivati dall'esperienza sul campo dei colleghi. Si invitano i lettori a inviare in redazione

di Mauro Venegoni

CRFV Lombardia

Sibutramina: le tappe

Il 21 gennaio 2010 l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di sibutramina.¹

La decisione è scaturita dalla valutazione dei dati di sicurezza provenienti dallo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome). Alla fine della valutazione il Comitato tecnico-scientifico (CHMP) ha ritenuto che il beneficio della sibutramina, come aiuto nella perdita di peso, non superi i rischi cardiovascolari del farmaco. Di conseguenza l'AIFA, ravvisata la necessità di adottare urgenti provvedimenti cautelativi, ha disposto il divieto di vendita di tutti i medicinali contenenti sibutramina sul territorio italiano.

IL FARMACO

La sibutramina è un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina. Agisce impedendo che i neurotrasmettitori 5-idrossitriptamina (chiamata anche serotonina) e noradrenalina siano ricaptati nelle cellule nervose nel cervello. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che permettono alle cellule nervose di comunicare tra loro. Inibendo la loro ricaptazione, la sibutramina aumenta la quantità di questi neurotrasmettitori nel cervello. Livelli aumentati di neurotrasmettitori nel cervello aiutano i pazienti a sentirsi soddisfatti dopo un pasto, riducendo la loro assunzione di cibo. Per questo i medicinali contenenti sibutramina sono stati impiegati nella gestione dell'obesità, insieme a dieta ed esercizio fisico, nei pazienti obesi con un indice di massa corporea (BMI) maggiore o uguale a 30 kg/m² e nei pazienti in sovrappeso (con un BMI maggiore o uguale a 27 kg/m²) con altri fattori di rischio correlati all'obesità, come diabete di tipo 2 o dislipidemia (livelli anormali di lipidi nel sangue). Questi farmaci sono stati autorizzati nell'Unione europea (UE) a partire dal 1999 e in Italia a partire dal 2001, nella forma farmaceutica di capsule rispettivamente da 10 mg e 15 mg di sibutramina.

IL RITIRO DELLA SIBUTRAMINA IN ITALIA NEL 2002

Il dubbio sul profilo di sicurezza della sibutramina si era già manifestato nel 2002 quando in Italia, a seguito di una revisione dei dati di sicurezza, sono state temporaneamente sospese dal commercio le preparazioni magistrali e i medicinali a base di sibutramina a causa di un possibile rischio cardiovascolare (D.M. 7/3/2002 G.U. n.61

del 13/03/2002). Contemporaneamente l'Italia ha avviato una procedura di arbitrato a livello europeo richiedendo un parere al Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA sulla possibilità di sospendere o revocare i medicinali a base di sibutramina in seguito alle segnalazioni ricevute di reazioni avverse gravi relative a effetti cardiovascolari, psichiatrici, sbilancio elettrolitico e sindrome serotoninergica.

Il CHMP nel 2002 ha perciò effettuato una rivalutazione del profilo beneficio/rischio di tale farmaco, prendendo in esame tutti i dati disponibili. Nell'agosto 2002, considerando che il profilo beneficio/rischio fosse ancora favorevole, l'Agenzia europea ha mantenuto in commercio la sibutramina. L'Italia, nel prendere atto della decisione europea (vincolante per tutta l'Europa) ha riammesso in commercio solo i medicinali (e non le preparazioni magistrali) con limitazioni nella prescrizione, riservata a specialisti in cardiologia, diabetologia, endocrinologia, medicina interna e scienza dell'alimentazione e con la prescrizione obbligatoriamente accompa-

gnata da una scheda informativa per il paziente. Inoltre le informazioni su tali medicinali sono state modificate con l'inserimento di avvertenze specifiche riguardo alla cautela d'uso.

L'Agenzia europea ha da parte sua richiesto all'azienda titolare di AIC del medicinale, come condizione per la commercializzazione del farmaco nell'Unione europea, uno studio multicentrico che valutasse l'efficacia e la sicurezza della sibutramina su pazienti sovrappeso od obesi con un noto o elevato rischio cardiovascolare.² Se efficace, la perdita di peso avrebbe dovuto garantire dei benefici maggiori rispetto all'aumento del rischio cardiovascolare, considerato lieve.

UNA STORIA DA CUI SI PUO' IMPARARE MOLTO

Il regime di fornitura

Un provvedimento dell'AIFA del 2008 ha cambiato il regime di fornitura dei medicinali contenenti sibutramina modificando il regime di fornitura da ricetta medica limitativa non ripetibile (RNRL) a prescrizione da rinnovarsi volta per volta (RNR). La decisione era stata presa dalla Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA al fine di allineare il regime di dispensazione della sibutramina a quello di nuovi anoressizzanti autorizzati con procedura centralizzata.

nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di un ritiro dal commercio

I RISULTATI DELLO STUDIO SCOUT

Lo studio richiesto dalla Unione europea è lo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome).³ È uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato rispetto a placebo, con un periodo di induzione di 6 settimane, durante le quali tutti i pazienti hanno ricevuto sibutramina.

I dati provenienti dallo studio SCOUT forniscono informazioni molto interessanti e sono stati esaminati dal CHMP dell'EMA e dalle varie agenzie regolatorie europee. Anzitutto mostrano che la perdita di peso ottenuta con sibutramina è modesta, inferiore a quanto descritto negli studi registrati, e in più che non si mantiene dopo l'interruzione del trattamento. Inoltre lo studio SCOUT ha dimostrato un rischio aumentato di eventi cardiovascolari gravi, non fatali, come ictus o infarto, con sibutramina rispetto al placebo. I pazienti trattati con sibutramina avevano un aumento del rischio del 16% di un esito composto che comprendeva infarto non fatale del miocardio, ictus non fatale, arresto cardiaco non fatale o morte da causa cardiovascolare (561/4.906, 11,4%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (490/4.898, 10,0%, hazard ratio 1,161, limiti di confidenza al 95% da 1,029 a 1,311; p=0,016). Questo risultato è stato determinato soprattutto da una maggiore incidenza di infarto non fatale del miocardio e di ictus.

È vero che l'uso di sibutramina nello studio non era in accordo con le indicazioni alla prescrizione in molti dei pazienti arruolati nello studio SCOUT perché la sibutramina è controindicata nei pazienti con malattia cardiovascolare nota. Anche la durata del trattamento nello studio è stata più lunga di quanto di solito raccomandato. Tuttavia, poiché i pazienti obesi e in sovrappeso sono potenzialmente più a rischio di eventi cardiovascolari, il CHMP ha ritenuto che i dati dello studio SCOUT fossero rilevanti anche per l'uso del farmaco nella pratica clinica e ha quindi deciso che il profilo beneficio/rischio non fosse più favorevole.

IN ITALIA IL SEGNALE ERA STATO RILEVATO NEL 2002

Tabella - Numero di segnalazioni di reazioni avverse da sibutramina

Anno	Numero di segnalazioni
2001	23
2002	35
2003	8
2004	1
2005	1
2006	2
2007	1
2008	3
2009	5

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>
2. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/451402en.pdf>
3. Torp-Pedersen C, Caterson I, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28:2915-23.

CHE COS'ERA SUCCESSO IN ITALIA

Per quanto riguarda l'informazione agli operatori sanitari, dopo la riammissione in commercio nel 2002 in Italia è stata fornita una comunicazione a medici e pazienti con aggiornamenti sulla valutazione di sicurezza in corso per il principio attivo e con la raccomandazione di usare i medicinali contenenti sibutramina solamente in accordo con le informazioni del prodotto attualmente autorizzate. In particolare, veniva rafforzata la controindicazione all'uso di sibutramina nei pazienti con coronaropatie, insufficienza cardiaca congestizia, malattia occlusiva periferica arteriosa, aritmia e malattie cerebrovascolari (ictus o attacco ischemico transitorio).

In Italia le azioni intraprese hanno ridotto il consumo di sibutramina e conseguentemente il numero di segnalazioni avverse segnalate, tant'è vero che, dai dati della Rete nazionale di farmacovigilanza (vedi tabella) si nota una drastica diminuzione dal 2003, dopo l'adozione del provvedimento di sospensione per sibutramina dell'anno precedente. Considerando quanto presente nel database nazionale, dal 2001 in poi, il 21,5% delle reazioni avverse a sibutramina interessa la classe organo sistemica (SOC) cardiaca.

In seguito alle azioni intraprese anche il tasso di segnalazione, espresso in reazioni avverse per 1.000 abitanti, è risultato significativamente al di sotto della media europea.

LA STORIA INSEGNA CHE...

Nonostante l'attenzione su questa molecola sia stata sempre alta, solo nel 2010 i risultati provenienti dallo studio SCOUT hanno fornito le basi per misure restrittive come la sospensione.

La storia della sibutramina dimostra che il segnale rilevato in Italia nel 2002, sulla base delle segnalazioni di reazioni avverse, è stato poi confermato nel 2009 dai risultati dello studio SCOUT. Dimostra anche che la segnalazione delle reazioni avverse da parte dei medici e degli altri operatori sanitari è fondamentale per tutelare la salute pubblica e che il sistema di farmacovigilanza italiano, integrato con quello europeo, è un importante strumento di definizione del profilo di sicurezza dei farmaci.

Oxaliplatino e trombosi venosa profonda

LE BASI PATOLOGICHE

La trombosi venosa profonda viene definita come l'ostruzione, parziale o completa, di una o più vene del circolo profondo degli arti inferiori (e/o delle vene della pelvi) o superiori.

L'embolia polmonare è la complicanza più temibile della trombosi venosa profonda ed è causata dalla migrazione nel circolo arterioso polmonare di un trombo venoso profondo o dei suoi frammenti.

E' noto da tempo come la presenza di una neoplasia, specie se metastatica, condizioni un aumento del rischio di tromboembolismo venoso,¹ infatti gli eventi trombotici sono una complicanza frequente nel decorso clinico della malattia neoplastica e rappresentano la seconda causa di morte dei pazienti con cancro.^{2,3}

Inoltre anche in assenza di una trombosi clinicamente manifesta i pazienti con tumore hanno uno stato di ipercoagulabilità caratterizzato da una o più anomalie nei test dell'emostasi.

Le cause di questa alta incidenza tra le persone affette da neoplasie sono molteplici: oltre all'aumento di rischio dovuto all'allettamento, i trombi si formano più spesso a causa del rilascio da parte delle cellule tumorali di diverse sostanze che ne favoriscono l'aggregazione.

In egual modo, i chemioterapici, come l'oxaliplatino, possono contribuire all'attivazione della coagulazione del sangue e alla diatesi trombotica nei pazienti con cancro.^{1,4}

Si calcola che i pazienti oncologici abbiano un rischio di tromboembolismo venoso aumentato di circa sei volte rispetto ai pazienti non neoplastici.⁴

I DATI IN LETTERATURA

In letteratura i dati relativi alla comparsa di trombosi venosa profonda in seguito all'assunzione di oxaliplatino

a dosi terapeutiche sono limitati. Uno studio di fase II, volto a valutare l'impiego di oxaliplatino nel trattamento di prima linea nei pazienti con tumore dello stomaco metastatico ha riportato, tra le diverse tossicità di grado III-IV, una trombosi venosa profonda nel 15% dei soggetti trattati.

La tossicità di grado III-IV più frequente è stata invece la diarrea nel 17% dei pazienti.⁵

Casi di trombosi venosa profonda sono stati osservati durante studi clinici e descritti in diversi *case report* anche in pazienti in trattamento chemioterapico con cisplatino.^{6,7} Tutti i composti del platino possiedono in effetti un profilo tossicologico simile anche se l'oxaliplatino, molecola di più recente introduzione, è generalmente meglio tollerato.

PERCHE' ACCADE

Diverse ipotesi sono state avanzate per chiarire i meccanismi patogenetici alla base di questa reazione avversa. I principali meccanismi protrombotici includono il danno endoteliale, la liberazione di sostanze procoagulanti, la riduzione della concentrazione di proteina C ed S e dell'antitrombina III.

Inoltre non va dimenticato il contributo della patologia di base, dello stadio della malattia, delle caratteristiche del paziente e delle terapie concomitanti per completare le conoscenze circa il rischio di trombosi venosa profonda da oxaliplatino.

CHE COSA SUCCEDA IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti cinque segnalazioni di trombosi venosa profonda insorta dopo trattamento con oxaliplatino.

Le segnalazioni pervenute si riferiscono tutte a pazienti anziani in regime chemioterapico con oxaliplatino per il trattamento di un tumore del colon-retto; in tre casi è stato

Alendronato: con quale acqua prenderlo

I bifosfonati per la loro capacità di inibire l'attività osteoclastica e impedire quindi il riassorbimento osseo sono impiegati nel trattamento delle malattie ossee e principalmente nella cura dell'osteoporosi. Numerosi studi clinici hanno confermato gli effetti di prevenzione dei bifosfonati sul rischio di fratture osteoporotiche. Alla luce di tali prove le principali linee guida concordano nel raccomandare i bifosfonati. Nello specifico le linee guida nazionali sulla gestione dei pazienti osteoporotici consigliano di preferire le molecole più studiate e con documentazione di efficacia sia nella prevenzione primaria sia nella prevenzione secondaria e su tutti i distretti scheletrici.¹

Tra i bifosfonati più studiati vi è l'alendronato, per il quale sono disponibili dati di efficacia in entrambi i tipi di prevenzione.^{2,3} Anche se la sua efficacia in prevenzione primaria è dimostrata solo per le fratture vertebrali. Tale farmaco, come altri bifosfonati, deve essere assunto almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda

o farmaco e solo con acqua di rubinetto, in quanto il contenuto in calcio nelle acque minerali potrebbe influenzare la biodisponibilità del farmaco già piccola e variabile (0,5-0,7% della dose somministrata).⁴

Infatti il calcio, come altri cationi, forma con i bifosfonati dei complessi insolubili. Occorre tenere presente che in alcune località italiane la concentrazione di ioni calcio delle acque potabili è più elevata che in altre e ciò potrebbe essere sufficiente a interferire in modo significativo con l'assorbimento dell'alendronato.

Nelle fasi precedenti alla registrazione del prodotto non sono stati condotti studi per valutare l'effetto del calcio contenuto nelle acque potabili sulla biodisponibilità dell'alendronato. I motivi vanno ricercati principalmente nel fatto che il numero di rifornimenti idrici da valutare è molto vasto e che la risposta al farmaco (in termini di densità minerale ossea) è stata simile nei vari centri sperimentatori del mondo e la probabilità che il contenuto di calcio delle acque utilizzate dai vari

riportato come farmaco concomitante il 5-fluorouracile.

In tre casi la reazione sembra essere migliorata dopo avere instaurato una terapia adeguata.

COME COMPORTRASI

La tempestività e l'adeguatezza del trattamento sono un fattore fondamentale per ridurre le recidive di tromboembolismo venoso non solo durante il primo periodo dopo l'evento acuto, ma anche a distanza di mesi per ridurre la gravità della sindrome post trombotica, fortemente influenzata dal numero delle recidive.

Gli obiettivi del trattamento sono il sollievo dei sintomi, la prevenzione della propagazione del trombo e di una possibile embolia polmonare e la prevenzione della recidiva di trombosi venosa profonda.⁸

Si possono mettere in atto diversi tipi di trattamento:

- terapia anticoagulante
- trombolisi
- uso di filtri cavali
- intervento chirurgico con trombectomia.⁸

La terapia iniziale è con un'eparina a basso peso molecolare. In aggiunta all'eparina, 24 o 48 ore dopo, si può iniziare una terapia con anticoagulanti orali a un dosaggio che man-

Farmaco e reazione avversa

L'oxaliplatino è disponibile in Italia dal luglio del 2000 ed è ampiamente impiegato in campo oncologico nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico e in associazione con il 5-fluorouracile (5-FU) e con l'acido folinico nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon in stadio III (Duke C) dopo resezione completa del tumore primitivo.

Gli studi sul meccanismo d'azione della molecola mostrano che i derivati idrati ottenuti dalla biotrasformazione dell'oxaliplatino interagiscono con il DNA per formare legami intra e intercatene con una interruzione della sintesi del DNA e conseguente attività antitumorale.

Gli eventi avversi più frequenti con oxaliplatino in associazione a 5-fluorouracile/acido folinico riportati in studi clinici effettuati nel paziente con cancro del colon metastatico (416 soggetti in tutto) e nella terapia adiuvante (1.108 soggetti in tutto) sono stati di tipo gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito e mucositi), ematologico (neutropenia, trombocitopenia) e neurologico (neuropatia sensoriale periferica in seguito a dose singola o a dosi ripetute).

La trombosi venosa profonda è una reazione avversa nota all'oxaliplatino, riportata nei riassunti delle caratteristiche dei prodotti a base di oxaliplatino. Non si conosce l'esatto meccanismo della tossicità vascolare dell'oxaliplatino ma si suppone che possano essere implicati il danno endoteliale, la liberazione di sostanze procoagulanti e la riduzione della concentrazione di proteina C ed S e dell'antitrombina III.

tenga l'INR (International Normalized Ratio) nel range terapeutico.

Il trattamento con eparina può durare 4 o 5 giorni mentre la terapia con anticoagulanti orali deve proseguire più a lungo, da 3 a 12 mesi secondo la causa che ha provocato la trombosi.⁸

L'uso di un filtro cavale è indicato nella prevenzione dell'embolia polmonare in particolare quando ci sono controindicazioni all'uso di farmaci anticoagulanti.⁸

I farmaci trombolitici vengono uti-

lizzati per favorire la riduzione o la distruzione del trombo. La trombolisi ripristina la pervietà dei vasi sanguigni e il funzionamento delle valvole venose, riducendo il rischio di sindrome post trombotica.⁸

La terapia chirurgica infine è considerata come ultima alternativa per i pazienti con una trombosi estesa e con controindicazioni o refrattarietà alla terapia con anticoagulanti o trombolisi.⁹

Simona Potenza
AIFA

centri fosse sovrapponibile appare scarsa. Alla luce di quanto riportato, si raccomanda ai medici di informare i propri pazienti sulla preferibile utilizzazione di "acqua a ridotto contenuto di calcio" per l'ingestione delle compresse di alendronato o di altri bifosfonati.

Eraldo Donnarumma
AIFA

Bibliografia

1. Maestri E, Vignatelli L, et al. Linee guida sul management dei pazienti con osteoporosi. Confronto analitico delle principali raccomandazioni. *CeVEAS - azienda USL di Modena*. Pubblicazione giugno 2009. Ricerca aggiornata a gennaio 2009
2. Wells G, Cranney A, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, numero 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
3. HTA Technology Report. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis. 1.69: ottobre 2006.
4. Lin J. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.

BIBLIOGRAFIA

1. Prandoni P, Falanga A, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401-10.
2. Caine G, Stonelake P, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002;4:465-73.
3. Lee A, Levine M, et al. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
4. Haddad T, Greeno E, et al. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555-68.
5. Lordick F, Lorenzen S, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Brit J Cancer* 2005;93:190-4.
6. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs* 2008;19:927-9.
7. Jacobson G, Kamath R, et al. Thromboembolic events in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:470-4.
8. Bates S, Ginsberg J. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-77.
9. Marchigiano G, Riendeau D, et al. New technology applications. Thrombolysis of acute deep vein thrombosis. *Critical Care Nurs Quarterly* 2006;29:312-23.

I farmacisti e la segnalazione spontanea

Per molti anni in Italia il sistema della segnalazione spontanea è stato precluso ai farmacisti. Con il decreto legge del 1997 i farmacisti hanno avuto per la prima volta la possibilità di segnalare sospette reazioni avverse da farmaci, anche se solo per i farmaci da banco. Questa possibilità è stata poi estesa a tutti i farmaci dal decreto legge del 2003. In questo contesto legislativo le segnalazioni da farmacisti sono sempre state poche ma la situazione sembra essere cambiata negli ultimi anni.

La figura 1 mostra la percentuale delle segnalazioni da farmacisti in Italia dal 1997 al 2009. Le segnalazioni sono fortemente incrementate negli ultimi anni raggiungendo oltre 1.700 segnalazioni (11,7% del totale nel 2009). Il dato è però fortemente disomogeneo nell'ambito delle diverse regioni (Tabella 1) con valori che nel 2009 vanno dallo 0 al 35%: la sola Lombardia ha circa il triplo delle segnalazioni da farmacisti di tutte le altre regioni. Oltre il 70% delle segnalazioni dei farmacisti proviene da aziende ospedaliere e quindi sono inviate da farmacisti ospedalieri.

TABELLA 1 – SEGNALAZIONI DA FARMACISTI PER REGIONE

Regione	N. segnalazioni 2009	% sul totale regionale
Abruzzo	3	2,1%
Calabria	2	2,3%
Campania	19	2,9%
Emilia-Romagna	21	1,7%
Friuli Venezia-Giulia	1	0,3%
Lazio	16	3,8%
Liguria	105	34,7%
Lombardia	1.229	21,7%
Marche	20	5,8%
Molise	33	26,6%
P.A. Trento	5	3,3%
Piemonte	3	0,5%
Puglia	62	18,3%
Sardegna	1	0,7%
Sicilia	9	1,4%
Toscana	146	8,5%
Veneto	34	2,6%

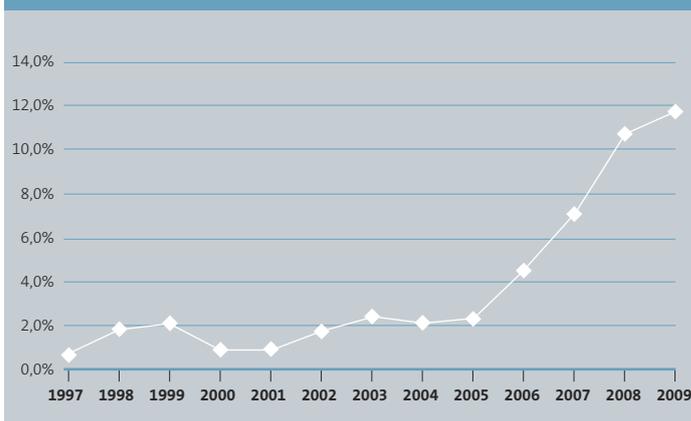
Le regioni non riportate non hanno avuto nel 2009 segnalazioni da farmacisti.

Il quadro è certamente positivo ma va visto anche alla luce dei progetti di farmacovigilanza attiva che sono in corso negli ultimi anni. Per esempio oltre il 90% delle segnalazioni

della Lombardia provengono da quattro farmacisti ospedalieri coinvolti nel progetto della sorveglianza delle reazioni avverse nei reparti di Pronto soccorso.

Il numero delle segnalazioni da farmacisti nei sistemi di farmacovigilanza è molto variabile da Stato a Stato. In Olanda, nazione con un tasso di segnalazione da farmacisti da sempre molto alto, le segnalazioni da farmacisti sono state nel 2009 il 20% del totale, provenienti in larghissima parte

FIGURA 1 – SEGNALAZIONI DA FARMACISTI (% DEL TOTALE)



dalle farmacie territoriali. Più bassa invece è la percentuale di segnalazioni da farmacisti negli Stati Uniti (5%) e nel Regno Unito (6%). In Italia, pur considerando l'effetto dei progetti di farmacovigilanza attiva, le segnalazioni da farmacisti sono in crescita e ciò emerge anche se si guarda negli anni al numero di farmacisti che ha inviato almeno una segnalazione. Questo andamento positivo è in linea con l'incremento delle attività di farmacovigilanza in Italia a vari livelli (vedi anche *Reazioni* n. 12, maggio 2009).

Non bisogna però dimenticare che il numero assoluto delle segnalazioni da farmacisti rimane basso, anche se ciò non è dovuto a un mancato interesse o sensibilità della categoria al tema delle reazioni avverse da farmaci ma piuttosto a difficoltà logistico-operative spesso insormontabili, che rendono difficile sia in ambito della farmacia territoriale sia in quella ospedaliera la compilazione della scheda di segnalazione. Il problema è quindi trovare interventi che possano superare nella pratica queste difficoltà, aumentando il peso dei farmacisti nel sistema.

Ugo Moretti

Centro regionale di farmacovigilanza Regione Veneto

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 4 - numero 17 - luglio 2010

Direttore responsabile: Guido Rasi

Comitato di redazione

Mauro Venegoni (*Coordinatore Scientifico*), Laura Sottosanti (*Coordinatore AIFA*), Fernanda Ferrazin, Immacolata Pagano, Carmela Santuccio, Pietro Folino Gallo, Ivan Pruni, Pietro Dri, Roberto Satolli

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito: Annalisa Capuano, Eraldo Donnarumma, Ugo Moretti, Guglielmo Nasti, Rinaldo Pellegrini, Simona Potenza, Francesca Renda

Editore: Agenzia Italiana del Farmaco

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa. Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via del Tritone 181, 00187 Roma.

La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito www.agenziafarmaco.it.

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti di *Reazioni* sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Registrazione al Tribunale di Roma n. 132 del 27/03/2008

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati da Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, via Ravenna 34, 00161 Roma.