

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Il contributo dei farmacisti alla farmacovigilanza

Le segnalazioni di reazioni avverse nel periodo 2005-2006 erano ampiamente al di sotto del valore definito dall'OMS di 300 segnalazioni per milione di abitanti. La spiegazione di questa condizione risiedeva in molti fattori, tra i quali difficoltà tecnico-burocratiche nella segnalazione, come la difficoltà di reperire la scheda unica di segnalazione in modello cartaceo, la difficoltà di rintracciare il nome e il numero di fax del responsabile locale della farmacovigilanza presso l'ASL, l'incertezza su come e quando segnalare e la mancanza di informazioni e aggiornamenti successivi alla segnalazione. Di qui la decisione della Federazione degli ordini dei farmacisti italiani (FOFI) di creare una rete di farmacovigilanza. La FOFI ha sfruttato la velocità e l'immediatezza delle nuove tecnologie, attivando sul sito internet federale (<http://www.fofi.it>) una sezione dedicata. Il progetto, pensato nell'ottobre del 2006, è stato sviluppato nelle province di Milano e Lodi; progressivamente si è esteso a numerosi ordini: attualmente sono accreditati al network 28 ordini provinciali di nove regioni (Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Puglia e Calabria).

La possibilità di effettuare segnalazioni per via telematica è stata affiancata da un rinnovato sforzo sul piano formativo. Nell'anno appena terminato, in Regione Lombardia sono stati organizzati numerosi eventi per presentare il progetto di Farmacovigilanza e sensibilizzare i farmacisti territoriali. Questo impegno, accolto favorevolmente dai farmacisti, ha prodotto nel 2008 risultati incoraggianti: attraverso il sito dedicato alla raccolta e all'invio delle schede via internet sono state effettuate 32 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaco che si aggiungono alle 24 segnalazioni del 2007, anno in cui ha preso il via il progetto federale. Le classi di farmaci più segnalate (vedi pagina 8) sono stati gli antinfiammatori non steroidei e gli antibiotici; sono pervenute inoltre quattro segnalazioni relative a medicinali inclusi nell'elenco ministeriale dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo e una segnalazione di tipo grave, relativa a un prodotto da banco. Per l'anno 2009, oltre all'offerta formativa di tipo residenziale, la Federazione degli ordini dei farmacisti della Lombardia mette a disposizione l'evento di formazione a distanza "Il Farmacista e la farmacovigilanza: aspetti sanitari, deontologici e sociali dell'attività di sorveglianza". Siamo certi, dunque, che i farmacisti forniranno un contributo sempre maggiore anche a questo aspetto cruciale della tutela della salute pubblica.

Andrea Mandelli
presidente FOFI

SEMPRE PIÙ SEGNALAZIONI DAI FARMACISTI

IN PRIMO PIANO

L'errore con i farmaci

Nel documento sugli errori nella terapia farmacologica dell'Institute of Medicine statunitense il primo timore dei pazienti ospedalizzati è di ricevere il trattamento sbagliato e il secondo di ricevere due o più farmaci che interagiscano tra loro negativamente. Secondo la letteratura l'errore da farmaci è in aumento. Tra le morti non naturali negli Stati Uniti dal 1983 al 1993 solo i decessi per errore farmacologico hanno avuto un aumento di tre volte; i decessi sono aumentati soprattutto per errori a domicilio (da 172 casi si è passati a 1.459), dove minore è il controllo. I farmaci più spesso implicati sono i FANS seguiti da farmaci del sistema nervoso. E in Italia? Da anni le politiche sanitarie nazionali e regionali sono attente alla riduzione del rischio clinico, soprattutto nella gestione del farmaco, come testimoniato dalla pubblicazione della raccomandazione n. 7 (2007) del Ministero della salute ("Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica: un uso non corretto dei farmaci può determinare eventi avversi con conseguenze gravi per i pazienti") e dall'inserimento degli errori da farmaci nell'elenco degli eventi sentinella da monitorare. Alcuni interventi istituzionali (per esempio il corretto uso del potassio cloruro per uso endovenoso) sono nati da errori documentati e ricorrenti. Molte regioni infine hanno identificato tra gli obiettivi strategici la riduzione del rischio clinico. Un tassello mancante è la conoscenza di quanti siano gli errori da farmaci e di quante siano le reazioni avverse da farmaci dovute in realtà a un errore di gestione. Questo è l'ambito su cui si deve lavorare nei prossimi anni perché solo da questa conoscenza può nascere una strategia vincente nella riduzione e nella prevenzione degli errori.

Luciana Bevilacqua
AO Niguarda Ca' Granda, Milano

- 2 Le reazioni avverse da anestetici locali
- 4 La doxorubicina protagonista del caso clinico
- 7 Etanercept e disturbi oculari
- 8 In crescita le segnalazioni da parte dei farmacisti

REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA
SEMPRE AGGIORNATE NELLA
VERSIONE ON LINE DI REAZIONI.
BASTA REGISTRARSI NEL SITO
<http://aifa.progettoecce.it>
PER ACCEDERE GRATUITAMENTE
ALLA NEWSLETTER DELL'AIFA

Pillola anticoncezionale da banco: una proposta sicura?

PROPOSTA A Londra, in due distretti sanitari, è possibile acquistare in via sperimentale la pillola estroprogestinica senza bisogno di ricetta medica. L'ipotesi è che una maggiore disponibilità dell'anticoncezionale possa ridurre il numero delle interruzioni volontarie di gravidanza e l'uso della pillola del giorno dopo. Per sostenere o contrastare l'uso della pillola come farmaco da banco il *British Medical Journal* ha chiesto il parere di due esperti.

PERCHÉ SÌ, PERCHÉ NO? Daniel Grossman, docente della University of California di San Francisco, sostiene l'esperimento londinese partendo dal presupposto che la pillola contraccettiva è molto efficace, con tassi di fallimento attorno allo 0,3% nel primo anno d'uso, anche se nella pratica questo tasso può salire all'8-9%. Questo aumento di fallimenti è legato anche alle difficoltà nell'avere a disposizione la pillola.

D'altra parte uno studio statunitense rileva che il 41% delle donne che non usano una contraccezione ormonale sarebbero disposte a iniziarla se la pillola fosse acquistabile direttamente in farmacia senza ricetta. La mancanza di ricetta e quindi di visita medica prima dell'inizio della terapia potrebbe però portare a un aumento delle reazioni avverse.

La pillola anticoncezionale si è dimostrata un farmaco sicuro: il rischio di morte cardiovascolare nelle donne sane non fumatrici che prendono la pillola è identico a quello delle stesse donne in caso di gravidanza. Inoltre alcuni studi dimostrano che nella pratica lo screening alle donne che devono iniziare la terapia non viene sempre fatto. Una ricerca messicana ha confrontato donne che avevano assunto la pillola dopo prescrizione e donne che l'avevano presa senza andare dal medico (in Messico il farmaco è da banco): nei due gruppi il numero di donne che aveva preso la pillola pur avendo una controindicazione era uguale. Allo stesso modo la preoccupazione che le donne possano prendere la pillola in maniera scorretta perché non istruite prima da un medico sembra smentita dai risultati di alcuni studi.

Sarah Jarvis, del Royal College of General Practitioners londinese, ha invece parere opposto. La sua posizione non riguarda però eventuali preoccupazioni per le reazioni avverse ("la pillola estroprogestinica disponibile senza ricetta può essere sicura") quanto per l'uso nelle *teenager*. In gran Bretagna c'è un alto tasso di gravidanze nelle *teenager* e l'uso della pillola potrebbe aggravare questo problema per la scarsa *compliance* in questa fascia d'età. E' per questo che le giovani dovrebbero essere spinte a metodi contraccettivi efficaci senza bisogno di una forte *compliance* (per esempio IUD o impianti sottocutanei a lunga durata o contraccettivi iniettabili della durata di mesi), e questa spinta può essere attuata solo se le giovani si recano dal medico per chiedere una contraccezione.

COMMENTO La decisione di trasformare i contraccettivi estroprogestinici in farmaci da banco riguarda molti aspetti di politica sanitaria, il timore di un aumento delle reazioni avverse non sembra comunque fondato, quanto piuttosto quello di una scarsa *compliance* che porta a un insuccesso terapeutico.

 Grossman D, Jarvis S. Should the contraceptive pill be available without prescription? *Brit Med J* 2009;338:202-3.


Anestetici locali e reazioni avverse

OBIETTIVI L'uso degli anestetici locali è diffuso e si accompagna a possibili effetti avversi, alcuni dei quali a esito mortale. Le più temute sono le reazioni avverse neurologiche (con convulsioni) e cardiache (con disturbi della conduzione fino all'arresto cardiaco). L'analisi condotta dall'Associazione dei centri regionali di farmacovigilanza francesi ha voluto chiarire quanto frequenti siano queste reazioni avverse.

METODI Sono state valutate nello studio le reazioni avverse da anestetici locali (lidocaina, bupivacaina, mepivacaina, ropivacaina e levobupivacaina) segnalate alla Rete nazionale di farmacovigilanza francese tra il 1995 e il 2006.

RISULTATI Sono state identificate in totale 727 segnalazioni nelle quali l'anestetico locale era sospettato come causa di 1.157 differenti reazioni avverse. La lidocaina (36,0%) e la bupivacaina (35,4%) erano i principi attivi con più segnalazioni. La reazione avversa più frequente era il mancato blocco anestetico (27,7% sul totale delle reazioni), seguito da disturbi neurologici (22,1%), allergici (19,4%) e cardiovascolari (15,3%). In totale otto pazienti sono morti, quattro di questi dopo aver avuto convulsioni e tre in seguito a un arresto cardiaco (21 delle 111 reazioni avverse cardiovascolari erano un arresto cardiaco).

COMMENTO Le reazioni avverse da anestetici locali sono frequenti e in alcuni casi gravi. E' importante segnalare alla Rete nazionale di farmacovigilanza tutti i casi sospetti e considerare le caratteristiche e la storia clinica del paziente prima di usare un anestetico locale.

 Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, et al. Adverse drug reactions to local anaesthetics: a review of the french pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2009;32:345-56.

Continua la querelle su

OBIETTIVI Alcune ricerche hanno messo in relazione l'uso dei bifosfonati con la possibile insorgenza di fibrillazione atriale (vedi *Reazioni* n. 7, giugno 2008 e *Reazioni Online* n. 6, 9 maggio 2007). Visto l'ampio utilizzo di questi farmaci per l'osteoporosi è stata condotta una metanalisi per raccogliere informazioni al riguardo.

METODI Sono stati inclusi nella valutazione gli studi controllati e randomiz-


Il ruolo dei farmacisti nella riduzione degli eventi avversi

OBIETTIVI E' noto il ruolo del farmacista nella riduzione degli eventi avversi e degli errori di terapia nei pazienti ospedalizzati. Alcuni farmacisti statunitensi si sono chiesti se un ruolo analogo potesse essere svolto dal farmacista sul territorio per i pazienti in terapia cronica.

METODI Ottocento soggetti ipertesi hanno preso parte a due studi controllati e randomizzati i cui risultati sono stati raggruppati e analizzati. Di questi pazienti 535 avevano una forma complicata (che si accompagnava cioè a uno scompenso cardiaco o ad altre complicazioni cardiovascolari) mentre i restanti avevano un'ipertensione non complicata. Tutti comunque seguivano le terapie a casa. I soggetti sono stati divisi in due gruppi: al primo gruppo fornivano la terapia farmacisti che erano stati formati e che davano di volta in volta consigli sul farmaco e materiale informativo oltre a tenere aggiornata una scheda computerizzata con tutte le caratteristiche del paziente; al secondo gruppo i farmaci erano dati da farmacisti non formati *ad hoc* e senza materiale informativo o registrazione sul computer. L'esito valutato era la frequenza di effetti avversi e di errori di terapia.

RISULTATI Rispetto al gruppo di controllo il rischio di qualunque tipo di evento indesiderato era inferiore del 34% nel gruppo gestito dai farmacisti formati (rapporto di rischio 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,50 a 0,88), con un minor rischio di eventi avversi da farmaco (rapporto di rischio 0,65, limiti di confidenza al 95% da 0,47 a 0,90), di eventi avversi da farmaco prevenibili (rapporto di rischio 0,52, limiti di confidenza al 95% da 0,25 a 1,09) e di errori legati all'uso del farmaco (rapporto di rischio 0,63, limiti di confidenza al 95% da 0,40 a 0,98).

COMMENTO Il ruolo del farmacista nella rilevazione e nella prevenzione degli eventi avverso da farmaco è fondamentale (vedi pagina 1 e pagina 8) anche al di fuori dell'ospedale. Corsi di formazione ad hoc e l'uso di materiali informativi possono aiutare il farmacista a consigliare il paziente e a ridurre il rischio di errori nella terapia e di reazioni avverse da farmaco.

 Murray M, Ritchey M, et al. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:757-63.


Nell'anemia da cancro è meglio evitare le epoetine

OBIETTIVI Le prese di posizione di FDA ed EMEA rispetto all'uso di epoetina alfa e beta e darbepoetina alfa per aumentare l'emoglobina nei soggetti con cancro hanno sollevato discussioni. Gli agenti che stimolano l'eritropoiesi hanno dimostrato di migliorare la qualità di vita dei soggetti con cancro e di ridurre la necessità di trasfusioni, a fronte di questi effetti starebbe però il rischio di eventi tromboembolici e un'attività a volte di stimolo sulla crescita tumorale. Per fornire ulteriori elementi alla discussione un gruppo internazionale di oncologi ha analizzato gli studi pubblicati finora.

METODI E' stata condotta una metanalisi che ha riguardato 13.933 pazienti con cancro in 53 studi controllati e randomizzati. Un'ulteriore analisi è stata condotta su 10.441 pazienti in chemioterapia da 38 studi controllati e randomizzati. L'esito valutato era la mortalità durante il periodo di studio e la sopravvivenza globale.

RISULTATI Nei soggetti con cancro esaminati la somministrazione dei farmaci che stimolano l'eritropoiesi si accompagnava a un aumento della mortalità durante lo studio (hazard ratio 1,17, limiti di confidenza da 1,06 a 1,30) e a un peggioramento della sopravvivenza globale (hazard ratio 1,06, limiti di confidenza da 1,00 a 1,12). Tali dati si confermavano anche negli studi che riguardavano solo i soggetti trattati con chemioterapici anche se in maniera meno evidente e senza grandi differenze tra un chemioterapico e l'altro.

COMMENTO La metanalisi conferma i dati emersi finora e il consiglio dell'EMA (vedi *Reazioni Online* n. 28, 30 giugno 2008) di evitare l'uso delle epoetine nei soggetti con anemia da cancro. In particolare l'ente regolatorio europeo consiglia di ricorrere alle trasfusioni invece che alle epoetine in caso di anemia da tumore, di valutare insieme al paziente se ricorrere alle epoetine dopo aver fatto un bilancio tra rischi e benefici su base individuale, di considerare il tipo e lo stadio del tumore, di valutare il livello dell'anemia, l'aspettativa di vita del paziente e le sue preferenze.

 Bohlius J, Schmidlin, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532-42.

bifosfonati e fibrillazione atriale

zati sull'uso dei bifosfonati rispetto a placebo con almeno tre mesi di follow up. Sono stati analizzati anche studi osservazionali caso-controllo o di coorte.


RISULTATI Nella metanalisi di quattro studi randomizzati i bifosfonati si associavano a un aumento del rischio di episodi di fibrillazione atriale grave (odds ratio 1,47, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 2,14, $p=0,04$). Il rischio (pur se un poco ridotto) era maggiore anche se

si consideravano tutti gli episodi di fibrillazione atriale (gravi e non gravi). Dei due studi caso-controllo identificati uno trovava un'associazione tra esposizione ai bifosfonati e comparsa di fibrillazione atriale (odds ratio 1,86, limiti di confidenza al 95% da 1,09 a 3,15) e l'altro la smentiva (odds ratio 0,99, limiti di confidenza al 95% da 0,90 a 1,10).

COMMENTO L'eterogeneità dei dati riguardo al rischio di fibrillazione atriale

da bifosfonati non consente di trarre conclusioni definitive nell'attesa di avere dati da nuovi studi.

Vale comunque il principio di precauzione per cui la prescrizione di un bifosfonato a un soggetto cardiopatico deve essere valutata con molta attenzione e se possibile evitata.

 Loke Y, Jeevanantham V, et al. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32:219-28.

Vengono presentati in questa rubrica casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente. Si invitano i lettori a inviare in redazione nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di Maria Carmela Piccirillo, Carmen Pisano,
Sandro Pignata, Francesco Perrone

Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Napoli

La storia

Maria, una donna di 68 anni, senza particolari precedenti anamnestici, viene sottoposta a laparotomia con isteroannessiectomia totale e linfadenectomia pelvica per un carcinoma sieroso papillifero dell'ovaio nel gennaio 2008. Lo stadio alla diagnosi è III C (secondo la classificazione della FIGO) e dopo la chirurgia vi è un residuo di malattia di oltre un centimetro. La paziente viene quindi sottoposta a un trattamento chemioterapico con carboplatino e taxolo per sei cicli, che termina nel mese di agosto, conseguendo una risposta clinica completa. Nel novembre viene riscontrata

a un controllo TC una sospetta recidiva ai linfonodi lombo-aortici con segni di carcinosi peritoneale e si rileva un incremento del CA125 (254 U/ml, valore normale <35). La diagnosi di recidiva viene confermata da una PET. L'esame clinico è negativo. Il *performance status*, valutato con la scala ECOG, è 0. Gli esami di funzionalità epatica e renale sono nella norma.

In considerazione del tempo intercorso dall'ultimo trattamento con platino (tre mesi), la paziente è considerata "platino-resistente" ed è candidata a un trattamento di seconda linea non contenente platino. Pertanto nel dicembre 2008 inizia una chemioterapia con doxorubicina liposomiale pegilata (DLP) alla dose di 50 mg/m² ogni 28 giorni, secondo quanto previsto dalla scheda tecnica, in regime di *day hospital*. La rivalutazione di malattia dopo tre cicli di chemioterapia mostra un decremento del CA125 e una riduzione di volume dei linfonodi lombo-aortici e della carcinosi peritoneale. All'esame clinico appare però una eritrodissiestesia palmo-plantare (EPP), tossicità tipica della doxorubicina liposomiale pegilata. La forma è localizzata alle mani, ai piedi e alle pieghe sottomammarie. Le lesioni appaiono caratterizzate da eritema, edema sottocutaneo e piccole vescicole periungueali alle mani, per cui viene posta una diagnosi di eritrodissiestesia palmo-plantare di grado 2 secondo la classificazione canadese degli effetti tossici da farmaci. La chemioterapia prevista per il quarto ciclo viene rinviata e alla paziente viene prescritta una terapia a base di

UNA REAZIONE AVVERSA MOLTO FREQUENTE

piridossina per bocca e cortisone per uso topico. Dopo sette giorni le lesioni appaiono migliorate, ma non risolte completamente. Dopo altri sette giorni le lesioni sono pressoché scomparse in tutte le sedi interessate. Vista la risposta clinica, vengono somministrati altri tre cicli di chemioterapia, ma riducendo del 20% la dose della doxorubicina liposomiale pegilata (40 mg/m²). Alla paziente viene inoltre somministrata piridossina per tutta la durata del trattamento e vengono fornite informazioni su misure pratiche per la prevenzione della eritrodissiestesia palmo-plantare. Dopo il quinto ciclo ricompare una EPP di grado 1, che non interferisce però con la prosecuzione del trattamento. La rivalutazione di malattia dopo sei cicli di terapia mostra una risposta completa.

Che cosa dice la letteratura

La sindrome mano-piede è un effetto collaterale riportato in corso di trattamento con numerosi farmaci antineoplastici, come 5-fluorouracile, capecitabina, docetaxel, doxorubicina liposomiale e, tra i più recenti, sunitinib, sorafenib e pazopanib. In particolare è la più frequente tossicità cumulativa della doxorubicina liposomiale pegilata: l'incidenza globale della reazione avversa riportata negli studi clinici condotti nei tumori della mammella e dell'ovaio (con dosaggi di 50 mg/m² ogni 4 settimane) è quasi del 50% (circa 20% i casi di grado 3 e <1% quelli di grado 4).^{1,2}

Solitamente la sindrome si manifesta da due a 12 giorni dall'esposizione al farmaco, esordendo con una sensazione di formicolio o bruciore ai palmi delle mani e, meno spesso, alle piante dei piedi o nelle pieghe cutanee. Seguono, nel giro di pochi giorni, eritema ed edema, simmetrici e ben demarcati, e successivamente secchezza e desquamazione. Nei casi gravi compaiono vescicole e ulcerazioni con dolore e grave fastidio che interferiscono con lo svolgimento delle attività quotidiane. Alla sospensione della chemioterapia, la condizione si risolve gradualmente nell'arco di una o due settimane senza complicazioni.

GRAVITA' DELLA SINDROME MANO-PIEDE

Grado 1: Minimi cambiamenti della cute o dermatite (per esempio eritema) senza dolore

Grado 2: Cambiamenti della cute (esfoliazione, vescicole, sanguinamento, edema) o dolore non tale da interferire con le normali funzioni

Grado 3: Dermatite ulcerativa o cambiamenti della cute con dolore che interferisce con le normali funzioni.

eritema di mani e piedi

Il meccanismo patogenetico non è ancora noto. Il farmaco sembra essere veicolato alla cute attraverso il sudore secreto dalle ghiandole eccrine (concentrate a livello del palmo della mano e della pianta dei piedi)³, la cui secrezione viene tra l'altro stimolata da incrementi di pressione o temperatura locale. Penetrata negli strati profondi della cute, la doxorubicina liposomiale pegilata può provocare una reazione infiammatoria locale o agire direttamente come citotossico. Il quadro istologico associato è aspecifico: discheratosi, moderata spongiosi, necrosi isolata dei cheratinociti, diffusa infiltrazione eosinofila, edema papillare e infiltrati linfocitari perivascolari nel derma.⁴

Numerosi studi nell'animale e clinici hanno valutato l'effetto di variazioni dello schema di somministrazione e della dose cumulativa del farmaco sull'incidenza della sindrome mano-piede. Complessivamente è emerso che riducendo l'intensità di dose da 12,5 (50 mg/m² ogni 4 settimane) a 10 mg/m²/settimana (per esempio 40 mg/m² ogni 4 settimane) è possibile migliorare il profilo di tollerabilità del farmaco senza ridurne l'attività.⁵ Manca però ancora un dato di conferma da studi prospettici controllati e randomizzati.

Il commento

La sindrome mano-piede tende a risolversi spontaneamente prolungando gli intervalli tra le somministrazioni, riducendo la dose di farmaco o, in ultima ipotesi, con la sospensione della chemioterapia. Tuttavia, al fine di preservare la continuità del trattamento è importante la prevenzione. Diverse strategie sono state prese in esame. Studi nell'animale hanno suggerito che la piridossina sia attiva nella prevenzione e nel trattamento della tossicità cutanea, anche se le prove cliniche al riguardo sono di scarsa rilevanza. A ogni modo la piridossina viene prescritta in via preventiva alla dose di 150-200 mg/die durante il

trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata nella pratica quotidiana di numerosi centri europei, grazie anche al fatto che si tratta di un farmaco poco tossico e poco costoso. Anche il desametasone, alla dose di 8 mg due volte al giorno, sembra attivo nella profilassi primaria e secondaria della sindrome mano-piede.

L'uso topico di creme emollienti o idratanti viene suggerito sia per prevenire sia per ridurre la sintomatologia della tossicità in atto. Risultati incoraggianti nella prevenzione si sono ottenuti con la refrigerazione delle estremità mediante sacche ghiacciate durante l'infusione del farmaco. Nessuna delle suddette strategie può tuttavia essere raccomandata, mancando a oggi risultati da studi prospettici controllati. Piuttosto appare fondamentale ai fini della prevenzione l'educazione del paziente a evitare comportamenti che possono favorire l'insorgenza della tossicità (bagni con acqua calda, uso di abiti e calzature troppo strette, sfregamenti sulla cute, vicinanza a fonti di calore, attività sportiva traumatica per le estremità, tipo *jogging* eccetera) e a riconoscere i primi segni e sintomi al fine di riferirli immediatamente al medico curante.

Come nel caso di Maria, con una corretta educazione del paziente, un'attenta osservazione, un precoce intervento e un precoce adeguamento delle dosi di farmaco la sindrome mano-piede non può essere considerata un limite all'impiego di farmaci efficaci in oncologia.

SPESSE UNA DOSE RIDOTTA PERMETTE DI RIPRENDERE LA TERAPIA

BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien M, Wigler N, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-9.
2. Gordon A, Fleagle J, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
3. Jacobi U, Waibler E, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann Oncol* 2005;16:1210-1.
4. Janusch M, Fischer M, et al. The hand-foot syndrome - a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2006;16:494-9.
5. von Moos R, Thuerlimann B, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer* 2008;44:781-90.

Clarithromicina e allucinazioni

COME SI È SCOPERTO

I disturbi psichiatrici indotti da antibiotici, descritti originariamente una cinquantina di anni fa, sono stati imputati soprattutto a penicillina, eritromicina, claritromicina e isoniazide. Per ciò che concerne la claritromicina ci sono dati riguardo al suo passaggio attraverso la barriera emato-encefalica, sebbene non sia stata ancora chiarita la sua interazione con la neurotrasmissione centrale. La claritromicina è stata associata a mania (antibiomania), psicosi e delirio.¹⁻³ Una revisione delle segnalazioni spontanee della banca dati dell'Organizzazione mondiale della sanità condotta nel 2002 riportava oltre 80 casi di mania indotta da antibiotici, il 27,6% dei quali riferiti a claritromicina. Dall'analisi della banca dati di segnalazione spontanea della FDA statunitense la claritromicina e la ciprofloxacina sono i farmaci più spesso associati a disturbi maniacali.¹

I DATI SUCCESSIVI

Nella fase di sorveglianza dopo la commercializzazione di claritromicina sono stati segnalati effetti transitori a carico del sistema nervoso, quali vertigini, acufeni, perdita dell'orientamento, depersonalizzazione, ansia, insonnia, confusione, e allucinazioni, anche se non è stata mai stabilita una correlazione certa causa-effetto. Sono stati pubblicati alcuni *case report* di allucinazioni visive provocate dall'uso di claritromicina,⁴⁻⁵ come per esempio quello riferito a una donna di 32 anni che ebbe allucinazioni e un forte stato ansioso dopo l'assunzione della seconda dose orale del farmaco.⁵ La familiarità per disturbi psichiatrici sembra essere un fattore importante per la comparsa di queste reazioni, anche se le allucinazioni possono verificarsi anche in soggetti con anamnesi personale e familiare negativa per tali eventi.⁶

PERCHÉ ACCADE

I disturbi psichiatrici da claritromicina potrebbero essere collegati all'azione di un metabolita attivo liposolubile del farmaco (la 14-idrossiclaritromicina) che penetra più facilmente nel sistema nervoso centrale. Altre ipotesi implicano un'azione diretta della claritromicina e riguardano la sua capacità di interagire sul sistema GABAergico e dell'acido glutammico.

CHE COSA SUCCUDE IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 15 segnalazioni di allucinazione in pazienti che assumevano claritromicina, due delle quali inviate nel 2008. I casi riportati nel 2008

riguardano pazienti che hanno assunto il farmaco per una sinusite e una bronchite acuta alle dosi di 1 g/die. In un caso comunque i sintomi sembravano da riferire più allo stato di iperpiressia che al farmaco. In letteratura è comunque riportato un episodio di psicosi (con allucinazioni) in un paziente trattato con 500 mg/die di claritromicina.⁶ La scheda tecnica della claritromicina riporta svariati disturbi psichiatrici associati all'uso, tra i quali ansia, insonnia, allucinazioni, psicosi, disorientamento, incubi, confusione e depersonalizzazione.

Farmaco e reazione avversa

La claritromicina è un macrolide che agisce con meccanismo batteriostatico mediante l'inibizione della sintesi proteica dei microrganismi sensibili. È indicata per le infezioni delle vie respiratorie inferiori e superiori e le infezioni della pelle e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata. Nei pazienti affetti da ulcera associata a *Helicobacter pylori* la claritromicina è inoltre indicata nell'eradicazione del batterio somministrata in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici e a farmaci antiulcera. La claritromicina è stata associata a disturbi psichiatrici con una frequenza più elevata rispetto ad altri antibiotici. In particolare sono stati pubblicati alcuni *case report* relativi a psicosi, mania e allucinazioni provocate dall'uso di questo farmaco. Le allucinazioni indotte da claritromicina si risolvono generalmente alla sospensione del farmaco. Dai dati disponibili, non sembra necessario l'impiego di psicofarmaci per la risoluzione dei sintomi.

Le allucinazioni sono previste anche per altri macrolidi quali eritromicina (tre casi nella Rete nazionale di farmacovigilanza), roxitromicina (un caso nella Rete nazionale di farmacovigilanza) e telitromicina (un caso nella Rete nazionale di farmacovigilanza). Ulteriori segnalazioni di allucinazioni da macrolidi con data antecedente al 2001 sono inserite nel database del Gruppo interregionale di farmacovigilanza (GIF).

BIBLIOGRAFIA

1. Abouesh A, Stone C, et al. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:71-81.
2. Nightingale S, Koster T, et al. Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;20:1563-4.
3. Gómez-Gil E, García F, et al. Clarithromycin-induced acute psychoses in peptic ulcer disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:70-1.
4. Steinman M, Steinman T. Clarithromycin associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:143-6.
5. Jiménez-Pulido, Navarro-Ruiz A, et al. Hallucinations with therapeutic doses of clarithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:20-2.
6. Kouvelou E, Pourzitaki C, et al. Acute psychosis induced by clarithromycin in a healthy adult? *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:579-80.

COME COMPORTARSI

Considerato il numero ridotto di casi (pubblicati e non) di allucinazioni o altri sintomi psicotici indotti da antimicrobici in relazione al loro ampio consumo, si ipotizza che tali eventi siano piuttosto rari e che possano insorgere con meccanismo idiosincrasico in soggetti predisposti; si tratterebbe quindi di eventi non prevenibili.

Le allucinazioni indotte da claritromicina si risolvono generalmente alla sospensione del farmaco. Dai dati disponibili non sembra necessario l'impiego di psicofarmaci per la risoluzione dei sintomi.

Sebbene non si tratti di un rischio statisticamente significativo, i medici e i pazienti devono essere consapevoli della possibilità di insorgenza di disturbi psichiatrici da claritromicina e della loro reversibilità.

Neurite ottica e uveite da etanercept

COME SI È SCOPERTO

In letteratura l'uso dell'etanercept e degli altri inibitori del TNF alfa è stato anche se raramente correlato dal 2001 a patologie oculari di tipo demielinizzante, quali la neurite ottica, e di tipo infiammatorio (principalmente uveiti).¹

Casi di malattie oculari infiammatorie sono stati osservati durante studi clinici e descritti in numerosi *case report*. In una revisione della letteratura del 2006 sono stati studiati 12 casi di uveite, quattro di sclerite e uno di miosite orbitale attribuiti a etanercept, la maggior parte dei quali andata incontro a remissione parziale o completa con la sospensione del farmaco.²

I DATI SUCCESSIVI

Una revisione della letteratura del 2007 ha identificato 15 casi di neurite ottica in utilizzatori di inibitori del TNF alfa (otto associati a infliximab, cinque a etanercept e due ad adalimumab).³

Un'analisi delle segnalazioni spontanee del periodo 1998-2005 negli Stati Uniti ha rilevato una maggiore associazione tra etanercept e uveite rispetto agli altri inibitori del TNF alfa, sia in termini assoluti (20 casi da etanercept, quattro da infliximab

e due da adalimumab) sia relativamente al numero di soggetti trattati con ciascun farmaco.⁴ Tuttavia, un recente studio caso-controllo francese, che ha messo a confronto pazienti con spondiloartropatia trattati con inibitori del TNF alfa o con farmaci convenzionali, non ha identificato una correlazione significativa tra uveite ed etanercept, infliximab o adalimumab.⁵

PERCHÉ ACCADE

Non è stato ancora chiarito il meccanismo alla base di queste reazioni avverse. Secondo alcuni autori gli inibitori del TNF alfa potrebbero esacerbare le malattie demielinizzanti inibendo l'apoptosi di cellule T potenzialmente autoreattive e innescando, quindi, una risposta autoimmune contro la mielina a livello del sistema nervoso centrale.

Per quanto riguarda l'insorgenza di uveite associata a terapia con anti TNF alfa è stato ipotizzato che, in alcuni pazienti, il TNF alfa non sia la principale citochina responsabile dello stato infiammatorio.

Esperimenti condotti in laboratorio su modelli animali testimoniano un effetto protettivo del TNF alfa e una esacerbazione della patologia oculare in seguito al trattamento con inibitori del TNF alfa.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nel corso del 2008 sono stati segnalati alla Rete nazionale di farmacovigilanza due casi di neurite ottica, che si sono presentati in donne di 39 e 35 anni dopo un lungo periodo di trattamento con etanercept (sette mesi in un caso e tre anni e sei mesi nell'altro) e un caso di uveite verificatosi in una donna di 62 anni dopo otto giorni di terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Khanna D, McMahon M, et al. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004;27:307-24.
2. Taban M, Dupps W, et al. Etanercept-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:145-50.
3. Simsek I, Erdem H, et al. Optic neuritis occurring with anti-tumor necrosis factor (alpha) therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1255-8.
4. Lim L, Fraunfelder F, et al. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3248-52.
5. Fouache D, Goëb V, et al. Paradoxical adverse events of anti-TNF therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology* 2009; in stampa.

Farmaco e reazione avversa

L'etanercept è un recettore solubile dimerico che inibisce in maniera competitiva il legame dei fattori di necrosi tumorale TNF alfa e TNF beta ai propri recettori cellulari superficiali, bloccandone l'attività biologica. È indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica nelle fasi moderate-gravi, dell'artrite cronica giovanile, della spondilite anchilosante e della psoriasi a placche. Nonostante il TNF alfa sembri svolgere un ruolo patogenetico importante nei processi di demielinizzazione della sclerosi multipla, l'uso di inibitori del TNF alfa si è rivelato inefficace nel trattamento di tale malattia ed è stato associato a rari casi di esacerbazione e/o nuova insorgenza di neurite ottica e di altre malattie demielinizzanti. L'efficacia degli inibitori del TNF alfa in varie forme di uveite è stata confermata da alcuni studi clinici, tuttavia in letteratura sono presenti segnalazioni sporadiche di insorgenza o di riacutizzazione di uveiti in corso di terapia con anti TNF alfa.

COME COMPORTARSI

I pazienti in trattamento con inibitori del TNF alfa vanno monitorati per quanto riguarda le reazioni avverse oculari e la terapia andrebbe sospesa alla comparsa dei primi sintomi, la cui manifestazione può seguire a un periodo di latenza anche molto lungo. Un'analisi di 17 casi di malattie demielinizzanti, tra cui sette casi di neurite ottica, segnalati alla Food and Drug Administration statunitense, riporta un intervallo medio di insorgenza della sintomatologia di cinque mesi dall'inizio del trattamento con etanercept.

La scheda tecnica dell'etanercept raccomanda una valutazione attenta del rapporto beneficio/rischio nell'uso del farmaco in pazienti con patologie demielinizzanti pregresse.

PAROXETINA ED EMATURIA

Nel corso del 2008 è stata inserita nella Rete nazionale di farmacovigilanza una segnalazione di ematuria da paroxetina. Si tratta di un caso non grave, manifestatosi in una ragazza di 28 anni dopo sei giorni di terapia con paroxetina 20 mg/die, utilizzata (secondo la scheda tecnica) per il trattamento dell'insonnia. Nella Rete nazionale di farmacovigilanza è presente un altro caso di ematuria macroscopica insorto nel 2001 in un uomo di 40 anni dopo trattamento con paroxetina per 15 giorni. L'ematuria non è una reazione avversa nota per la paroxetina. La letteratura internazionale non riporta casi di ematuria da paroxetina.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmacisti

Se fino al 2003 i farmacisti erano tenuti a segnalare solo le reazioni avverse a farmaci non soggetti a prescrizione medica, con i decreti legislativi 95/2003 e 219/06 i farmacisti, così come tutti gli operatori sanitari, sono tenuti a segnalare le reazioni avverse a qualunque farmaco. Dal 2001 al 18 maggio 2009 nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono state inserite 3.568 segnalazioni di sospette

reazioni avverse provenienti da farmacisti (grafico 1) che corrispondono al 5% delle segnalazioni totali.

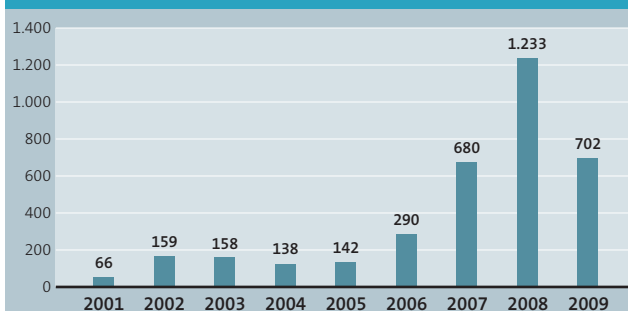
In questi ultimi anni l'attenzione dei farmacisti verso le reazioni avverse ai farmaci è aumentata: se nel 2007 le loro segnalazioni erano il 7% del totale, nel 2008 questo valore è salito all'11% per toccare un picco del 14% nei primi cinque mesi del 2009.

Nel 2008, la percentuale di segnalazioni da farmacisti ha superato la media nazionale dell'11% in tre regioni: Lombardia (17%), Toscana (18%) e Puglia (20%). Gli aumenti maggiori si notano in Lombardia, dove le segnalazioni da farmacisti sono passate dal 5% del 2007 al 17% del 2008, e in Puglia che è passata dal 13% al 20%. In Toscana invece si registra una leggera riduzione visto che le segnalazioni sono passate dal 22% al 18%. I numeri assoluti di segnalazioni da farmacisti per regione sono riportati nel grafico 2.

Il 12% delle segnalazioni da farmacisti è grave, il 78% non grave e il 10% non ha un livello di gravità definito.

Le principali reazioni avverse segnalate si riferiscono a patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (22%), gastrointestinali (18%), del sistema nervoso (12%), sistemiche, a condizioni relative alla sede di somministra-

GRAFICO 1 – NUMERO DI SEGNALAZIONI DA FARMACISTI DISTRIBUITE PER ANNO DI INSERIMENTO



zione (11%) e infine ai disturbi respiratori (9%).

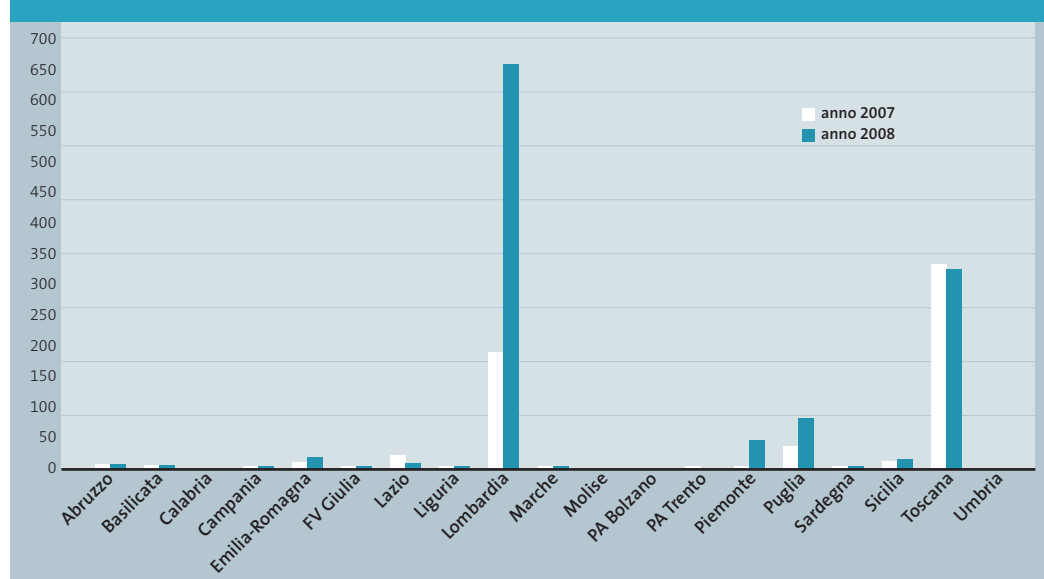
I principi attivi a cui sono stati attribuiti con maggiore frequenza le reazioni avverse sono stati: acido acetilsalilico, amoxicillina (da sola o in associazione con l'acido clavulanico), warfarin, ketoprofene, paracetamolo, ibuprofene e nimesulide.

Le segnalazioni da parte dei farmacisti sono di grande im-

portanza sia per la stretta vicinanza al cittadino nella pratica quotidiana, sia perché essi possono venire a conoscenza degli eventi avversi associati ai farmaci di automedicazione o da banco con maggiore probabilità rispetto ai medici.

I pazienti sono scarsamente consapevoli del rischio connesso all'utilizzazione dei farmaci OTC, ed è quindi importante svolgere un'attività di vigilanza su tali prodotti. E' in questo ambito che l'attività del farmacista è particolarmente importante perché può orientare correttamente l'atteggiamento autoprescrittivo del paziente e svolgere un ruolo significativo nell'attività di vigilanza sui farmaci da banco.

GRAFICO 2 – NUMERO DI SEGNALAZIONI DA FARMACISTI SUDDIVISE PER REGIONE



REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 3 - numero 12 - maggio 2009

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Pietro Folino, Immacolata Pagano, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Luciana Bevilacqua, Paola Cutroneo, Andrea Mandelli, Guido Mangano, Francesco Perrone, Maria Carmela Piccirillo, Sandro Pignata, Carmen Pisano, Paolo Porcelli, Simona Potenza, Francesca Renda, Marco Rossi, Giuseppe Vighi, Centri regionali di farmacovigilanza di Sicilia e Toscana

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 farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 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.