

ReA

## REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

## La nuova rivista di farmacovigilanza

**R**eaZIONI è la nuova rivista di farmacovigilanza che sostituisce e supera *Farmacovigilanza news*. Molte sono le differenze, oltre a quelle facilmente identificabili della veste tipografica.

Prima di tutto *Reazioni* viene inviata direttamente all'indirizzo dei lettori e non tramite i responsabili locali di Farmacovigilanza come accadeva con *Farmacovigilanza news*. L'obiettivo della rivista è di raggiungere anzitutto gli operatori sanitari che hanno segnalato in passato reazioni avverse, per cui è stato costituito l'indirizzo dei segnalatori di questi ultimi anni, cui saranno aggiunti via via i nominativi di chi vorrà ricevere gratuitamente la rivista.

In secondo luogo, come sarà evidente anche al lettore distratto, *Reazioni* vuole essere più aderente allo spirito di una newsletter: articoli brevi, di facile lettura, accompagnati dal riferimento bibliografico.

A questi si accompagnano una sezione di casi clinici, una che fa il punto sui segnali emersi dalla Rete nazionale di farmacovigilanza o dalle discussioni a livello europeo, e una sezione che raccoglie i dati statistici più rilevanti di quanto si fa in Italia in tema di farmacovigilanza.

Questa rivista vuole confermare un cammino intrapreso dalla Farmacovigilanza italiana negli ultimi anni: la rimozione delle sanzioni per la mancata segnalazione e l'attenzione soprattutto alle reazioni gravi o inattese hanno voluto indicare l'abbandono di un approccio burocratico alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaci e un maggior interesse per l'attività clinica del medico e la sua capacità di sospettare e individuare la possibile patologia iatrogena. Così vuole essere *Reazioni*: uno strumento di informazione in questo campo, in cui di solito non è facile avere informazioni tempestive ed esaurienti.

E qui si chiude un circolo virtuoso: per conoscere meglio i farmaci e avere più informazioni di sicurezza abbiamo bisogno di medici che si impegnino nella diagnostica della patologia da farmaci e che abbiano anche la perseveranza di segnalare le reazioni, arricchendo l'esperienza complessiva dei colleghi.

La rivista avrà anche una versione *on line* (con uscite periodiche ogni 10 giorni) i cui contenuti saranno completamente diversi dall'edizione cartacea e che permetterà una maggiore tempestività sui temi emergenti. Pensiamo in questo modo di dare uno strumento di lavoro importante per una maggiore conoscenza dei farmaci a tutti gli operatori sanitari.

Infine, i contributi dei lettori saranno bene accetti: se avete un caso che volete segnalare, un articolo della letteratura che vi sembra importante inviatecelo, ci aiuterete a rendere questa rivista ancora più utile.

Mauro Venegoni

## Opinioni

**M**igliora la qualità delle segnalazioni di reazioni avverse in Italia: nel 2001 nel 48% delle segnalazioni non era definita la gravità, nell'anno appena trascorso questo dato è sceso al 3,8%. Una tendenza importante, che si inquadra nei grandi progressi registrati in questi ultimi anni nel settore della farmacovigilanza.

L'attivazione nel 2001 dello strumento informatico della Rete nazionale di farmacovigilanza ha permesso di creare un sistema di collaborazione tra l'AIFA e i responsabili territoriali che ha portato a una ottimizzazione delle attività di farmacovigilanza, dalla raccolta delle segnalazioni spontanee alla comunicazione delle nuove prove sulla sicurezza dei farmaci.

Importanti cambiamenti legislativi a livello nazionale e comunitario hanno rappresentato un passaggio fondamentale per il rilancio della farmacovigilanza come attività indispensabile per la tutela della salute pubblica. Grandi sforzi sono stati fatti anche nel processo di comunicazione delle informazioni e nella formazione degli utenti. Pur se il numero di segnalazioni, e di medici che inviano segnalazioni,

non raggiunge ancora gli standard previsti dall'Organizzazione mondiale della sanità, bisogna sottolineare il miglioramento della qualità delle segnalazioni sia per quanto riguarda una maggiore completezza delle informazioni, sia per una maggiore aderenza ad alcuni criteri internazionalmente adottati. L'aspetto qualitativo è di grande importanza nel processo della generazione di un segnale di allarme poiché maggiori sono le informazioni contenute in una segnalazione tanto più accurate sono la sua valutazione e le eventuali azioni che ne derivano.

I vari bandi dell'AIFA per il finanziamento di studi di farmacovigilanza attiva testimoniano infine l'impegno a incentivare la raccolta di dati sulle nuove terapie.

## SEGNALAZIONI DEI MEDICI FONTE PREZIOSA DI CONOSCENZA

- 3 Quando si eccede con il paracetamolo
- 4 Il caso paradigmatico di un errore diagnostico
- 6 Attenzione puntata sui bifosfonati
- 8 Aumentano le segnalazioni di reazioni avverse

## REAZIONI ONLINE

A PARTIRE DAL MESE DI MARZO  
OGNI DIECI GIORNI UNA  
NEWSLETTER ELETTRONICA GRATUITA  
PER ESSERE AGGIORNATI SULLA  
SICUREZZA DEI FARMACI NEL SITO  
<http://aifa.progettoecce.it>

## Le reazioni avverse nei bambini dei corticosteroidi per inalazione


### Rischio fratture con gli inibitori di pompa

**OBIETTIVI** Poiché gli inibitori della pompa protonica possono interferire con l'assorbimento di calcio, si è cercato di valutare l'eventuale associazione con fratture.

**METODI** Studio caso-controllo sulle schede (1,8 milioni) del General Practice Research Database britannico di pazienti con più di 50 anni.

**RISULTATI** L'odds ratio per frattura dell'anca in chi aveva usato per oltre un anno inibitori della pompa era 1,44 e tale rischio aumentava all'aumentare della dose e del periodo di terapia.

**COMMENTO** Ove possibile, la terapia con inibitori della pompa protonica non va somministrata per un lungo periodo.


 Yang Y, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;294:7-53.

**OBIETTIVI** Gli steroidi per via inalatoria sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'asma. I ricercatori hanno preso in esame le sospette reazioni avverse segnalate in Olanda con l'uso di questi farmaci in pazienti pediatriche per valutarne la frequenza e la gravità.

**METODI** In Olanda gli operatori sanitari e i pazienti possono segnalare le sospette reazioni avverse al Centro di farmacovigilanza Lareb. Nello studio sono state classificate le reazioni avverse riguardanti i corticosteroidi per via inalatoria pervenute al Centro in un trimestre e ne è stato valutato il nesso di causalità, utilizzando come parametro l'odds ratio tra la frequenza della reazione considerata attribuibile ai corticosteroidi per via inalatoria e la frequenza assoluta della stessa nel registro Lareb.

**RISULTATI** Delle 46.314 segnalazioni di sospette reazioni avverse, 2.499 erano di pazienti con meno di 17 anni, 89 delle quali sull'uso di corticosteroidi per via inalatoria (età media 6 anni). I farmaci sospettati erano fluticasone in 46 pazienti (52%), budesonide in 21 (24%) e beclometasone in 22 (24%). La maggior parte delle segnalazioni riguardava sintomi psichiatrici (19 casi, 21%) quali agitazione e iperattività (10 casi), aggressività (7) e ansia (2), con odds ratio statisticamente significativo di 3,8 e maggiore incidenza nei bambini più piccoli. In 6 pazienti (7%) sono stati segnalati ritardo di crescita (odds ratio: 47,8) e in altri 4 (4%) alopecia (odds ratio: 4,2). Sono pervenute inoltre 7 segnalazioni di alterazioni dentali quali decolorazione e carie (8%, debole significatività e possibile interferenza con l'assunzione di altri farmaci), 6 di rash cutaneo e 3 di irsutismo e ipertricosi (dati entrambi non significativi). In un caso è stata segnalata un'insufficienza surrenalica.

**COMMENTO** La già segnalata relazione tra corticosteroidi per via inalatoria e alterazioni comportamentali in età pediatrica è confermata dai dati olandesi. Non sono state descritte reazioni avverse fatali e una sola (insufficienza surrenalica) ha messo in pericolo di vita il paziente.

 de Vries TW, et al. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:343-6.

### Infarto del miocardio e FANS


**OBIETTIVI** Gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (Cox-2) sono stati di recente considerati farmaci capaci di aumentare il rischio di infarto miocardico. Dal momento che anche i FANS sono inibitori efficaci della Cox-2, i ricercatori hanno verificato l'ipotesi che possano aumentare essi stessi il rischio di infarto.

**METODI** Al Queen's Medical Center di Nottingham nel periodo novembre 1998-dicembre 1999 è stato condotto uno studio caso-controllo basato sull'impiego di un questionario. I 205 pazienti arruolati erano stati ricoverati per un primo episodio di infarto miocardico non fatale e avevano un'anamnesi negativa per patologia cardiovascolare. Per ogni paziente sono stati selezionati, in base al sesso e all'età, i rispettivi controlli domiciliari e ospedalieri (considerati espressione di condizioni di salute e di regime terapeutico differenti), i primi arruolati tra i pazienti dello stesso medico di medicina generale; i secondi selezionati tra i ricoverati nello stesso giorno per altre patologie,

escluse quelle cardiologiche e quelle la cui terapia prevede l'impiego di FANS.

**RISULTATI** L'uso dei FANS si è associato a un aumento del rischio di infarto del miocardio con un odds ratio di 1,77 rispetto ai controlli domiciliari e di 2,61 rispetto ai controlli ospedalieri. Tale odds aumentava in caso di uso concomitante di aspirina (5,00 e 7,66 rispettivamente) e in associazione al fumo e al diabete (3,91 e 3,92 rispettivamente).

**COMMENTO** L'impiego dei FANS sembra in grado di aumentare da solo il rischio di infarto miocardico. L'ulteriore aumento del rischio in presenza di terapia concomitante con aspirina richiede un'indagine più approfondita, soprattutto in considerazione della frequente prescrizione di entrambe le categorie di farmaci.

 Hawkey CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction as first manifestation of ischaemic heart disease and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:730-7.


## Farmaci e QT lungo

**OBIETTIVI** Valutare la possibile azione negativa dei farmaci (da soli o in associazione con altri) che allungano l'intervallo QT all'elettrocardiogramma, condizione che aumenta il rischio di torsioni di punta e morte.

**METODI** Su un campione di due milioni di statunitensi sono state considerate le interazioni potenziali generate o da prescrizioni multiple e contemporanee per almeno sette giorni o dalla prescrizione di un farmaco che prolunga il QT e di un altro che ne modifica la farmacocinetica.

**RISULTATI** Poco più del 10% dei pazienti (228.500) aveva in terapia un farmaco che può allungare il QT e in 10.415 di questi pazienti la terapia esponeva al rischio di una o più interazioni tra farmaci (4,6%) per un totale di 48.465 interazioni potenziali. Gli ultrasessantacinquenni, le donne e i cardiopatici erano le categorie più esposte; inoltre il 90% dei soggetti aveva un altro fattore di rischio per torsione di punta. I farmaci più chiamati in causa erano gli antidepressivi, prima fra tutti l'amitriptilina (37.859 casi, 78,1% del totale). Solo nel 2,2% dei casi il pericolo di associazione tra i farmaci figurava nelle controindicazioni della scheda tecnica. Un'altra associazione particolarmente a rischio era quella di tioridazina (ritirata dal commercio nel 2005) con fluoxetina o paroxetina, segnalata nelle schede tecniche.

**COMMENTO** I risultati dello studio sottolineano il frequente impiego contemporaneo di farmaci che possono allungare il QT e consigliano particolare cautela, specie in soggetti con altri fattori predisponenti, nell'uso concomitante di amitriptilina e altri farmaci potenzialmente interagenti.

 Allen LaPointe NM, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:361-8.

## Accessi al Pronto soccorso per reazioni da farmaci

**OBIETTIVI** Lo studio ha valutato la prevalenza e le cause di eventi clinici negativi da farmaci tali da determinare un accesso al Pronto soccorso. Nel concetto di eventi negativi erano compresi non solo gli effetti collaterali e gli errori medici, ma anche l'inefficacia e l'inappropriata prescrizione terapeutica.

**METODI** Un questionario sugli eventi negativi da farmaci è stato somministrato ai 2.261 pazienti che si sono rivolti al Pronto soccorso dell'Ospedale universitario Virgen de las Nieves di Granada (Spagna).

**RISULTATI** La prevalenza degli eventi è stata del 33,17%, distribuita in 3 categorie: inefficacia del farmaco (19,76%); prescrizione inappropriata o assenza di appropriata prescrizione (10,52%); intolleranza (2,89%). Essa aumentava con l'età dei pazienti, con il numero di farmaci assunti o con la combinazione di entrambi i fattori. È stato stimato che una prescrizione più attenta e un'adeguata informazione ai pazienti potesse ridurre del 73,13% gli eventi negativi e quasi annullare quelli derivanti da inappropriata prescrizione. Il costo di ciascun evento negativo ammontava in media a circa 280 euro.

**COMMENTO** Gli eventi clinici negativi legati a farmaci sono frequenti, ma in gran parte prevenibili con una corretta comunicazione e un'attenta prescrizione. Queste misure consentirebbero anche un cospicuo risparmio sulle spese sanitarie. Una recente indagine (*JAMA* 2006;296:1858-66) condotta per due anni su 701.547 soggetti negli Stati Uniti ha confermato una prevalenza del 3% di accessi al Pronto soccorso per reazioni da farmaci.

 Baena MI, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:387-93.

## Overdose da paracetamolo

**OBIETTIVI** Stimare il numero di sovradosaggi di paracetamolo, accidentali o intenzionali, e identificare i fattori di rischio e le cause.

**METODI** La situazione statunitense è stata valutata considerando due database sugli accessi al Pronto soccorso, un database sui ricoveri, un archivio di mortalità e uno sui casi di avvelenamento. È stato anche analizzato il sistema di segnalazione spontanea della FDA.

**RISULTATI** Ogni anno negli Stati Uniti le intossicazioni da paracetamolo determinano circa 56.000 accessi al Pronto soccorso, 26.000 ricoveri ospedalieri e 458 casi di morte, dei quali sono accidentali rispettivamente il 22,5%, il 9% e il 21%. D'altra parte i registri sui casi di avvelenamento segnalano che la mortalità è quasi raddoppiata negli ultimi 10 anni. Le intossicazioni sono più frequenti nelle donne e sono prevalentemente determinate dall'abuso, spesso con sovradosaggio, del farmaco come analgesico. È possibile che modifiche nella formulazione o nel confezionamento, l'associazione di più principi attivi nella stessa preparazione e la facilità di accesso favoriscano l'abuso di un farmaco generalmente sicuro ed efficace. Infatti ben 5.700.000 statunitensi lo assumono più di una volta al mese.

**COMMENTO** Il problema di salute pubblica che deriva dall'abuso di paracetamolo è rilevante e richiede una corretta informazione sui rischi di sovradosaggio ora non adeguatamente percepiti.

 Nourjah P, et al. Estimates of acetaminophen (paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:398-405.

**D**a qualche anno la Divisione di Medicina dell'Ospedale S. Elia di Caltanissetta organizza un convegno autunnale dedicato alla presentazione e discussione di casi clinici. L'ultimo convegno riguardava gli errori diagnostici e un titolo misterioso, presentato dai medici dell'Ospedale Fatebenefratelli di Palermo, ha solleticato la curiosità di chi leggeva il programma: "Un errore burocraticamente non correggibile". Ecco il caso clinico.

di Luigi Pagliaro

## La storia

Nel 2003 fu ricoverato presso la Divisione di medicina interna dell'Ospedale Buccheri La Ferla Fatebenefratelli di Palermo un uomo di 56 anni (che chiameremo per comodità Ambrogio), obeso (con un indice di massa corporea di 35), portatore noto di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia da alcuni anni e di una forma di ipertensione classificata come lieve-moderata.

L'ipertensione non era mai stata trattata prima del ricovero. Per i livelli crescenti dei valori plasmatici di colesterolo e trigliceridi e vista la presenza all'eco-Doppler dei tronchi sovraortici di placche carotidee, Ambrogio era in terapia da quattro mesi con pravastatina a dosi abituali e acidi grassi omega polienoici.

Il motivo del ricovero era la comparsa, da alcune settimane, di astenia dei segmenti prossimali degli arti, ingravescente a tal punto da compromettere le normali attività motorie quotidiane, e di dolori muscolari diffusi, anche se più intensi agli arti inferiori, senza peraltro alterazioni rilevabili all'esame obiettivo (in particolare modo non segni di ipotrofia muscolare nelle sedi interessate).

All'ingresso in reparto, i valori di creatin fosfochinasi erano decisamente alti (3.323 U/l, valore 17 volte superiore a quello di norma del Laboratorio dell'Ospedale palermitano), così come la mioglobina (237 ng/ml, 3 volte il valore di norma) e le lattico deidrogenasi (918 U/l, due volte il valore di norma); moderatamente alterate erano pure le transaminasi (AST 103 U/l, ALT 53 U/l) e la creatininemia (1,3 mg/dl).

Per quanto riguarda gli esami strumentali, l'esecuzione di una ecografia completa dell'addome dimostrava la presenza di una steatosi epatica e di una colelitiasi, del tutto asintomatica.

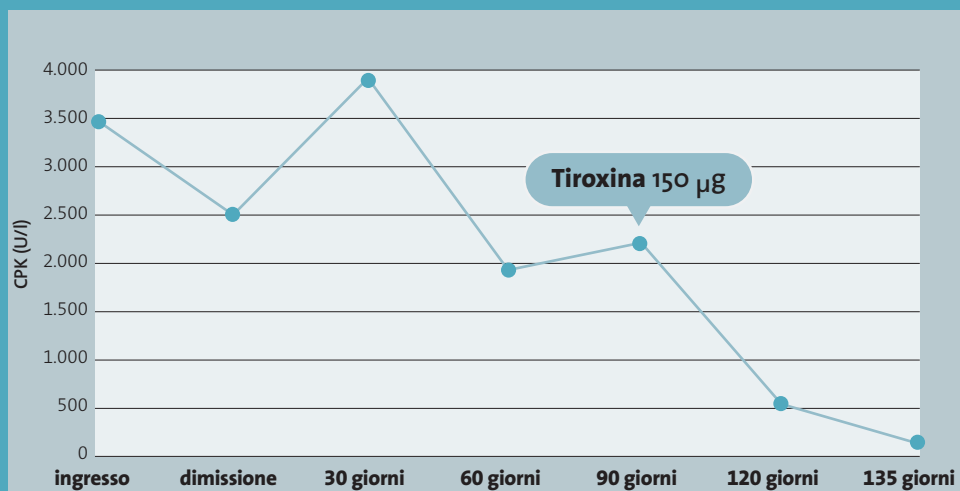
## RABDOMIOLISI DA STATINE?

# Un errore

Le manifestazioni cliniche e i dati di laboratorio raccolti nel corso del ricovero orientavano verso una patologia muscolare. E in questo caso la possibile causa era a portata di mano (basta ricordare il ritiro dal commercio della cerivastatina nell'agosto del 2001 per la comparsa di rabdomiolisi) per cui il caso fu segnalato all'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA come sospetta reazione avversa da pravastatina, con la diagnosi di rabdomiolisi con astenia intensa.

La terapia con pravastatina venne quindi sospesa. Tra l'altro era stata inefficace: dopo quattro mesi di trattamento, infatti, la colesterolemia era ancora 411 mg/dl e la trigliceridemia 836 mg/dl. Ambrogio fu pertanto dimesso senza terapia e seguito con controlli ambulatoriali. A differenza però di quanto ci si sarebbe potuto attendere, vista la cessazione dell'agente causale, i disturbi del paziente non miglioravano e a conferma di questo restavano stabilmente alti i valori di creatin fosfochinasi e lattico deidrogenasi (a tre mesi: 2.176 U/l e 910 U/l rispettivamente).

Dopo una revisione delle possibili cause di rabdomiolisi alternative a quella iatrogena, furono fatti in day hospital altri esami di laboratorio. Emerse così che Ambrogio aveva un franco ipotiroidismo, con FT3 e FT4 quasi indosabili e un TSH alto (275 µU/ml). Fu iniziato subito un trattamento sostitutivo con tiroxina, seguito dal miglioramento fino a normalizzazione della forza muscolare, dalla scomparsa dei dolori e dal ritorno alla norma, dopo quattro mesi e mezzo, di creatin fosfochinasi e lattico deidrogenasi. Inoltre, in assenza di alcun trattamento specifico, si osservò il ritorno alla norma della colesterolemia (172 mg/dl) e una sensibile riduzione della trigliceridemia (248 mg/dl), mentre si smascherava un diabete di tipo II.



L'andamento delle CPK dimostra l'azione positiva della terapia tiroidea sostitutiva

# diagnostico giustificabile

## Che cosa dice la letteratura

Una revisione della letteratura mostra che l'ipotiroidismo (ma anche l'ipertiroidismo) è causa frequente di danno muscolare,<sup>1-4</sup> di solito modesto, ma che nei casi più gravi può essere definito rhabdomiolisi e associarsi a insufficienza renale acuta dovuta a intensa mioglobi-nuria.<sup>5,6</sup> Si è prospettato che alla rhabdomiolisi da ipotiroidismo<sup>7</sup> possano contribuire fattori aggravanti come l'esercizio fisico intenso o il trattamento con statine.<sup>3</sup> Nel caso di Ambrogio non c'era storia di esercizio fisico e il contributo della statina<sup>8</sup> sembra smentito dall'inefficacia della sua sospensione e dall'efficacia invece del trattamento ormonale tiroideo.

## LA CHIAVE DEL DOSAGGIO DEGLI ORMONI

La prima è che per la maggior parte delle reazioni avverse a farmaci non ci sono prove obiettive della relazione causale tra disturbo e farmaco sospetto (in questo caso: miopatia e pravastatina), per cui la diagnosi si basa su prove indiziarie e sull'esclusione di altre cause. Questa situazione spiega gli eventuali falsi positivi (come si è verificato appunto in questo caso in cui il farmaco incolpato in realtà non era la causa della miopatia) e i più frequenti falsi negativi, cioè le reazioni avverse che non vengono diagnosticate oppure, pur riconosciute, non vengono segnalate.

La seconda considerazione riguarda l'ipotiroidismo come fattore di falsa attribuzione a un trattamento con statine di miopatia o di rhabdomiolisi in realtà dovute alla malattia.

Questo tipo di errore, che è un falso positivo di segnalazione a reazioni avverse, è reso probabile da due motivi: anzitutto perché negli ipotiroidici sono frequenti le manifestazioni di sofferenza muscolare, che nei pazienti con riduzione importante degli ormoni tiroidei possono essere gravi e dominare il quadro clinico; in secondo luogo perché gli ipotiroidici hanno spesso colesterolo e trigliceridi alti, e quindi sono spesso trattati con statine.

## Il commento

L'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia di Ambrogio erano dovute all'ipotiroidismo, e all'ipotiroidismo era dovuta la miopatia, clinicamente manifesta e caratterizzata da alterazioni di laboratorio così marcate. Sono coerenti con questa interpretazione tre fenomeni:

1. la mancata risposta dell'ipercolesterolemia e dell'ipertrigliceridemia alla pravastatina;
2. la persistenza dei dati clinici e di laboratorio di miopatia dopo la sospensione della pravastatina;
3. la normalizzazione degli esami di laboratorio con il trattamento dell'ipotiroidismo.

Il titolo misterioso dell'intervento al convegno ("Un errore burocraticamente non correggibile") si riferiva alla presunta impossibilità di correggere negli archivi ufficiali di farmacovigilanza la segnalazione sbagliata di "rhabdomiolisi da pravastatina". In realtà l'errore è poi stato corretto, ma si possono fare comunque almeno due considerazioni di ordine generale.

### PER SAPERNE DI PIÙ

1. Miller ML. Hypothyroid myopathy. *UpToDate online* 14/03/2006
2. Divakara K, et al. Hypothyroid myopathy. *eMedicine.com*
3. Barahona MJ, et al. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J* 2002;49:621-3.
4. Kisakol G, et al. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J* 2003;50:221-3.
5. Halverson PB, et al. Rhabdomyolysis and renal failure in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1979;91:57-8.
6. Sekine N, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. *Intern Med* 1993;32:269-71.
7. Ross DS. Abnormalities in thyroid disorders. *UpToDate online* 14/03/2006.
8. <http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=x2002111234751665170>

## Osteonecrosi della mandibola e bifosfonati

**SEGNALE: L'USO DI BIFOSFONATI, SOPRATTUTTO PER VIA ENDOVENOSA, PUÒ ASSOCIARSI ALLA COMPARSA DI OSTEONECROSIS DELLA MANDIBOLA**

### COME SI È SCOPERTO

I primi dati su bifosfonati e osteonecrosi della mandibola risalgono al 2002. Segnalata dapprima nei pazienti oncologici con metastasi ossee trattati per via endovenosa con pamidronato o zoledronato,<sup>1</sup> l'associazione è stata poi osservata anche nei soggetti in trattamento con i bifosfonati orali per la terapia dell'osteoporosi.<sup>2</sup>

Il farmaco con il maggior numero di segnalazioni è lo zoledronato, seguito dal pamidronato. La maggiore incidenza e la più rapida insorgenza dell'osteonecrosi con zoledronato ha indotto<sup>3</sup> a indicare il pamidronato come bifosfonato di prima scelta al posto dello zoledronato.

### PERCHÉ ACCADE

Il meccanismo con cui i bifosfonati determinano l'insorgenza dell'osteonecrosi

si della mandibola non è ben chiaro ma sembra che ciò possa essere correlato alla marcata riduzione del flusso ematico che si verifica all'interno dell'osso.

Tuttavia è probabile che questo non sia l'unico meccanismo alla base dell'osteonecrosi, infatti la diminuzione del turnover osseo, la relativa ischemia all'interno dell'osso, la chemioterapia e l'assunzione di glucocorticoidi sono tutti fattori che possono favorire l'insorgenza di infezioni ossee e necrosi, soprattutto se i pazienti trattati con bifosfonati si sottopongono a interventi di chirurgia dentale.

Le possibilità di guarigione sono molto basse e i medici dovrebbero prestare molta attenzione a questo nuovo tipo di effetto avverso dovuto alla terapia con bifosfonati.

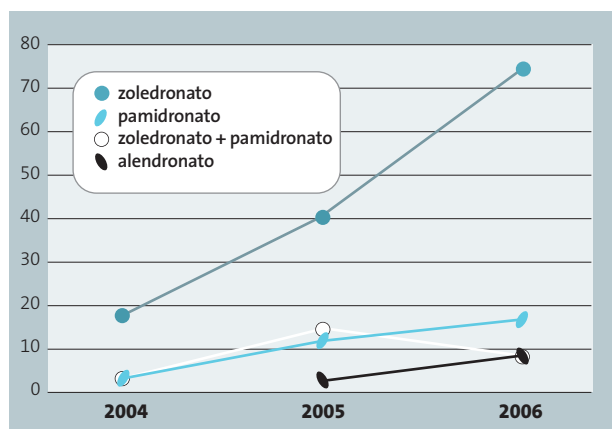
### CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

La Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) ha raccolto diverse segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati per uso endovenoso e anche alcune da bifosfonati per via orale.

Il maggior numero di tali segnalazioni è associato al più potente dei bifosfonati, l'acido zoledronico, e in parte all'acido pamidronico. Per l'acido zoledronico sono registrate 158 segnalazioni, di cui 131 relative alla monosomministrazione, 24 in associazione con acido pamidronico, 1 con acido clodronico, 1 con acido alendronico e 1 con acido clodronico e pamidronico. Le segnalazioni correlate all'acido pamidronico in monosomministrazione sono in totale 29.

Per quanto riguarda invece le segnalazioni di osteonecrosi correlate ai bifosfonati per via orale, nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono registrati 11 casi da alendronato, 2 da alendronato somministrato con clodronato e 1 da risedronato.

In totale le segnalazioni che riguardano l'apparato dentale e i cui sintomi



Segnalazioni più frequenti di osteonecrosi da bifosfonati

possono essere correlati all'osteonecrosi (osteonecrosi specificamente descritta, osteomielite, ascesso dentale, gonfiore gengivale, necrosi asettica e patologie non specificate ai denti o perdita di denti) sono 203 e costituiscono il 40% di tutte le segnalazioni che sono giunte all'RNF di eventi avversi da bifosfonati.

### COME COMPORTARSI

Non è ancora chiaro come ovviare a questo evento avverso. Sono stati proposti schemi terapeutici diversi come l'uso discontinuo dei bifosfonati o la sospensione preventiva dei farmaci in caso si debba ricorrere a un intervento di chirurgia dentale.

Per gestire invece l'osteonecrosi si è provato a ricorrere al trattamento a lungo termine con antibiotici, alla terapia iperbarica e alla chirurgia maxillo-facciale. In quest'ultimo caso l'intervento sembra gravato da molte difficoltà perché a volte non si trova tessuto osseo vitale.

La probabilità di guarigione è in ogni caso bassa.

### PER SAPERNE DI PIÙ

1. Migliorati CA, Schubert MM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
2. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1115-9.
3. Lacy M, et al. Mayo Clinic Consensus Statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.

### FARMACI E REAZIONE AVVERSA

I **bifosfonati** sono farmaci usati (secondo il Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia c'è stato un aumento superiore al 10% rispetto al biennio precedente) per la prevenzione di fratture patologiche in soggetti a rischio, in soggetti con interventi chirurgici all'osso o radioterapia, in caso di ipercalcemia neoplastica, metastasi ossee e morbo di Paget. Tra gli effetti avversi più comuni si ricordano diarrea, nausea, dolori addominali, irritazione esofagea e gastrica.

L'**osteonecrosi della mandibola** da bifosfonati si manifesta più spesso con dolore mascellare o dentale, esposizione dell'osso, alterazioni della sensibilità e infezioni ricorrenti dei tessuti molli.

Nella maggior parte dei casi segnalati si è avuta in precedenza un'estrazione dentale o un trauma ed era in corso una chemioterapia o un trattamento steroideo.

Tra i fattori predisponenti si annoverano: presenza di un tumore maligno (in particolare di un mieloma multiplo), ipoprotidemia, insufficienza renale e igiene orale trascurata.

# Tamsulosina e iride a bandiera

## SEGNALE: NEI PAZIENTI TRATTATI CON TAMSULOSINA L'INTERVENTO DI FACOEMLUSIFICAZIONE PER LA CATARATTA PUÒ AVERE COME COMPLICANZA L'IRIDE A BANDIERA

### COME SI È SCOPERTO

La pubblicazione<sup>1</sup> dei primi dati che sostenevano la relazione tra l'uso di tamsulosina, un antagonista selettivo dei recettori alfa1-adrenergici, e l'iride a bandiera dopo intervento di facoe-mulsificazione per cataratta risale all'aprile 2005 in un articolo centrato sui possibili fattori causali di questa nuova sindrome.

I ricercatori hanno condotto due diversi studi. Il primo era uno studio retrospettivo su 511 pazienti operati di cataratta in due centri californiani nei quali a ritroso si è andati a vedere quanti usavano un alfa-1 antagonista e quanti erano i casi di iride a bandiera, la cosiddetta IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome). Il secondo era uno studio prospettico su 741 pazienti disegnato per valutare l'incidenza della complicanza chirurgica e la percentuale di soggetti trattati con alfa-1 antagonisti che sviluppavano la complicanza.

La prevalenza dell'iride a bandiera nel primo studio era del 2% e tutti i casi erano in soggetti in trattamento con tamsulosina (il 63% dei quali ha sviluppato la complicanza). Nel secondo studio la prevalenza era leggermente superiore (2,2%) e il 94% dei casi si è verificato in soggetti in terapia con tamsulosina. Non si è trovata invece alcuna associazione della complicanza con il trattamento a base di altri alfa antagonisti.

### LE PRESE DI POSIZIONE

A sette mesi dalla pubblicazione del primo segnale in letteratura, l'azienda produttrice della tamsulosina (la Boehringer Ingelheim), di comune accordo con la Food and Drug Administration, ha inviato a tutti i medici statunitensi una *dear doctor letter* per allertarli su questa possibile associazione. Altrettanto hanno fatto la Astellas Pharma e la Boehringer Ingelheim insieme all'AIFA l'11 agosto 2006 con i medici italiani.

### I DATI SUCCESSIVI

Nel gennaio appena trascorso è stato pubblicato un ampio studio prospet-

tico<sup>2</sup> che ha coinvolto 1.786 soggetti sottoposti all'intervento di facoe-mulsificazione per la cataratta: il 57% dei pazienti trattati con tamsulosina ha avuto la complicanza rispetto all'1% di quelli non trattati con il farmaco, tale dato era statisticamente significativo, con  $p < 0,001$ . Nel corso di questo studio è stata confermata anche l'osservazione che l'iride a bandiera non si associa all'uso degli altri alfa antagonisti. Nello

è emersa soltanto ora, dopo quasi dieci anni di uso del farmaco.

Per quanto riguarda altri paesi, la banca dati olandese di segnalazione spontanea Lareb riporta sette segnalazioni associate a tamsulosina e una ad alfuzosina.

### COME COMPORTARSI

L'interruzione della tamsulosina una o due settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta è considerata utile, ma tale indicazione è su base aneddotica, non è cioè fondata su prove raccolte in studi controllati.

Così i benefici e la durata della so-

## FARMACO E REAZIONE AVVERSA

La **tamsulosina** (presente sul mercato italiano come Omnic® e Pradif®) è un antagonista selettivo dei recettori alfa1-adrenergici che favorisce il rilassamento della muscolatura liscia di prostata e uretra.

Grazie a questa azione viene indicata per il trattamento della sintomatologia delle basse vie urinarie associata a ipertrofia prostatica benigna.

In commercio dal 1997, secondo i dati OSMED 2005 viene usata nel 18% dei soggetti con ipertrofia prostatica benigna.

La sindrome dell'**iride a bandiera** è una variante della sindrome della pupilla piccola, ed è caratterizzata dalla combinazione di:

1. iride flaccida, che fluttua in risposta alle correnti di irrigazione durante l'intervento;
2. progressiva miosi intraoperatoria, nonostante la dilatazione preoperatoria con l'impiego degli usuali farmaci midriatici;
3. possibile prollasso dell'iride, attraverso le incisioni eseguite per la facoe-mulsificazione.

studio è stata infine esclusa la responsabilità del diabete nel condizionare la comparsa della complicanza.

### CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA E NEL MONDO

Dall'inizio del 2005 sono stati segnalati alla Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) cinque casi di iride a bandiera durante l'intervento di facoe-mulsificazione per la cataratta, di cui quattro nel primo semestre 2006, in pazienti che assumevano tamsulosina generalmente da più di un anno. Tre segnalazioni provengono dalla regione Veneto e due dalla Lombardia, tutte da reparti ospedalieri di oculistica, come attendibile.

Non è noto se i medici che hanno inviato la segnalazione abbiano letto il segnale in letteratura e quindi abbiano fatto la correlazione con il farmaco, ma di fatto questa associazione

sospensione della terapia prima dell'intervento chirurgico non sono stati ancora stabiliti.

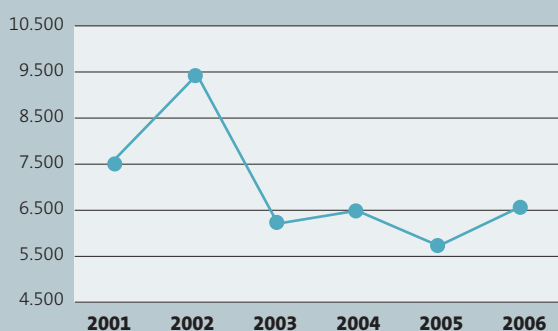
Di certo non è raccomandato l'inizio della terapia con tamsulosina nei soggetti per i quali è previsto un intervento chirurgico di cataratta con la tecnica di facoe-mulsificazione.

Alcuni accorgimenti da adottare durante l'esecuzione dell'intervento in questi pazienti sono pure fondati su esperienze al momento limitate e non su prove certe.

### PER SAPERNE DI PIÙ

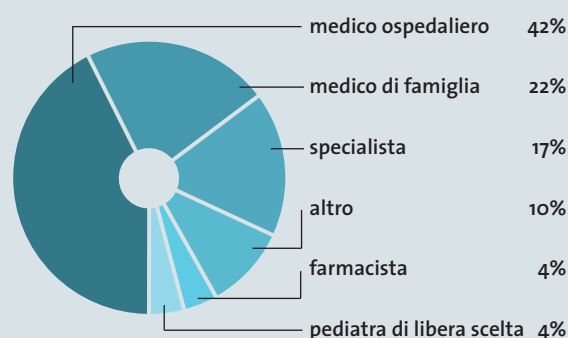
1. Chan DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-73.
2. Chadha V, et al. Floppy iris behaviour during cataract surgery: associations and variations. *Br J Ophthalmol* 2007;91:40-2.

## ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI



Totale 7.480 9.401 6.239 6.476 5.713 6.551

## FONTI DI SEGNALAZIONE



## AUMENTANO LE SEGNALAZIONI DOVE SI ATTIVA LA FARMACOVIGILANZA

I dati di questa pagina si riferiscono alle segnalazioni inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza nel periodo 2001-2006 analizzate per anno di inserimento e non per data di reazione, dato che molte reazioni del 2006 continuano ad arrivare nei primi mesi del 2007.

Come si può vedere, vi è un'inversione di tendenza rispetto alla diminuzione delle segnalazioni che continuava dal 2002: l'aumento delle segnalazioni del 14,7% ha portato al numero complessivo più alto dal 2002. L'andamento delle segnalazioni nelle regioni mostra una notevole disomogeneità: nel 2006 due regioni, Toscana e Lombardia, hanno un incremento di segnalazioni che esprime tutto l'aumento nazionale, mentre delle altre regioni alcune sono stabili e altre hanno importanti cali di segnalazioni.

Se è negativo il fatto che solo due regioni abbiano un andamento nettamente positivo, il fatto che proprio queste abbiano attivato iniziative importanti nella farmacovigilanza (attivazione del centro regionale e potenziamento dei centri locali in Toscana, attivazione dei progetti di farmacovigilanza in Lombardia) dimostra come l'attuazione di iniziative adeguate permetta di ottenere buoni risultati.

## SEGNALAZIONI RICEVUTE NEL 2005 E NEL 2006 SUDDIVISE PER REGIONE

	2005	2006	differenza %
<b>Lombardia</b>	1.290	1.786	38,45
<b>Veneto</b>	917	934	1,85
<b>Toscana</b>	379	807	112,93
<b>Emilia-Romagna</b>	679	684	0,74
<b>Sicilia</b>	473	495	4,65
<b>Puglia</b>	167	261	56,29
<b>Piemonte</b>	311	239	-23,15
<b>Campania</b>	142	191	34,51
<b>Lazio</b>	146	177	21,23
<b>Sardegna</b>	290	172	-40,69
<b>Liguria</b>	140	138	-1,43
<b>Friuli Venezia Giulia</b>	186	131	-29,57
<b>Abruzzo</b>	97	120	23,71
<b>Marche</b>	170	104	-38,82
<b>PA Trento</b>	105	97	-7,62
<b>Umbria</b>	79	68	-13,92
<b>Calabria</b>	40	60	50,00
<b>Basilicata</b>	43	49	13,95
<b>PA Bolzano</b>	45	28	-37,78
<b>Molise</b>	3	6	100,00
<b>Valle d'Aosta</b>	11	4	-63,64
<b>Totale</b>	<b>5.713</b>	<b>6.551</b>	<b>14,67</b>

**REAZIONI** bollettino di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 1 - marzo 2007

**Direttore responsabile**  
Mauro Venegoni

**Comitato di redazione**  
Antonio Addis, Pietro Dri,  
Pietro Folino, Linda Pierattini  
Carmela Santucci,  
Roberto Satolli, Valeria Severi,  
Laura Sottosanti, Carlo Tomino  
Giuseppe Traversa

**Hanno contribuito a questo numero:**  
Centri regionali di farmacovigilanza di Campania,  
Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto

**Grafica**  
Chiara Gatelli

**Segreteria di redazione:**  
Chiara Acquani

**Editore**  
Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

Registrazione al Tribunale di Milano n. 95 del 20/02/2007  
POSTE ITALIANE SPA - Sped. in abb. post. DI 353/2003 (convertito in legge 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DCB Milano). Iscrizione al registro degli Operatori di comunicazione n. 4841 del 21/11/2001. I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore 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, responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 Milano.