

FOCUS

farmacovigilanza



► MARZO 2014 ◀

Anticoagulanti orali diretti: una sfida per la farmacovigilanza

Pier Mannuccio Mannucci

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

I pazienti con fibrillazione atriale hanno un aumento di 5 volte del rischio di ictus embolico che è spesso fatale o disabilitante. La tromboprofilassi con gli antagonisti della vitamina K riduce questo rischio del 64%,¹ ma questo effetto positivo è parzialmente oscurato dal tasso di complicanze di sanguinamento maggiore che è dell'1,2-1,5% all'anno nell'ambito dei trial clinici ma che raggiunge anche il 6,5% nella pratica clinica corrente.²

Il sanguinamento maggiore è di solito definito come un sanguinamento fatale o la riduzione dei valori di emoglobina di almeno 2 g/dl o la trasfusione di almeno due unità di sangue o un sanguinamento sintomatico in aree e organi critici come il sistema nervoso centrale, il tratto gastrointestinale e lo spazio retroperitoneale.³ Nonostante il beneficio clinico netto sia chiaramente a favore degli antagonisti della vitamina K, il timore delle complicanze di sanguinamento è la maggior ragione che spiega il sotto utilizzo di questi farmaci nella fibrillazione atriale, come confermato da uno studio recente condotto in 70 reparti italiani di medicina interna.⁴ In particolare l'età avanzata sembra essere un importante ostacolo alla prescrizione degli anticoagulanti, nonostante ci siano prove della loro efficacia anche nelle persone più anziane che hanno il maggior rischio di tromboembolismo.⁵ Questa situazione insoddisfacente rispetto alla sicurezza degli antagonisti della vitamina K e il loro sotto utilizzo ha spinto al nuovo sviluppo di anticoagulanti orali che, a differenza degli antagonisti della vitamina K, inibissero direttamente gli enzimi chiave nella cascata della coagulazione. Gli anticoagulanti diretti attualmente in commercio in Italia sono l'inibitore della trombina dabigatran etexilato e gli inibitori del fattore Xa rivaroxaban e apixaban. Un altro farmaco

anti Xa, l'edoxaban è improbabile che venga commercializzato in Italia prima del 2015. A differenza degli antagonisti della vitamina K, tutti gli anticoagulanti diretti hanno un rapido inizio di azione, una breve emivita plasmatica, poche interazioni tra farmaci e nessun bisogno del monitoraggio della coagulazione per l'aggiustamento della dose, poiché il loro effetto anticoagulante è sufficientemente costante a dosi orali fisse. I maggiori svantaggi degli anticoagulanti diretti rispetto agli antagonisti della vitamina K sono il bisogno di una somministrazione di due dosi al giorno (almeno per il dabigatran e l'apixaban, ma non per il rivaroxaban e l'edoxaban), i costi molto più alti nonostante la mancanza del monitoraggio laboratoristico e, più importante, il fatto che tutti questi farmaci sono soprattutto eliminati attraverso il rene, organo spesso compromesso nei pazienti più anziani. Al momento non ci sono antidoti per neutralizzare gli anticoagulanti diretti, ma la rapida scomparsa dell'effetto anticoagulante dovuta alla breve emivita fa sì che in molti casi sia sufficiente l'interruzione del trattamento, tranne nelle condizioni di sanguinamento che pone a rischio la vita.

Ciascun anticoagulante diretto è stato confrontato con il warfarin a dosi aggiustate secondo l'INR in studi controllati e randomizzati condotti in circa 80.000 pazienti con fibrillazione atriale cronica.⁶ L'obiettivo primario di questi studi era di valutare la non inferiorità di questi farmaci rispetto al warfarin in termini di tromboprofilassi per cui ogni prova di superiorità era considerata un esito secondario nel disegno dello studio. Anche se ci sono differenze tra i vari anticoagulanti diretti riguardo alla loro efficacia clinica ed efficienza, emergono alcuni risultati comuni.⁶ Tutti i farmaci non risultavano inferiori agli antagonisti della vitamina K, con un rischio di ictus ed embolismo sistemico sovrapponibile o inferiore e una tendenza per tutti a ridurre la mortalità da tutte le cause, con una significatività statistica per l'apixaban.⁶

I risultati degli studi controllati e randomizzati indicano che sebbene in generale il sanguinamento maggiore fosse meno o altrettanto frequente di quello dei pazienti trattati con warfarin, la speranza di non avere del tutto eventi avversi emorragici non si è materializzata. Le buone notizie sono che tutti gli anticoagulanti diretti riducevano almeno del 50% i sanguinamenti intracerebrali, la più temibile complicanza della terapia con antagonisti della vitamina K.⁶ E' probabile che la minore mortalità da tutte le cause osservata sia dovuta in gran parte al minor rischio di sanguinamenti cerebrali. Questo importante vantaggio può fare di questi farmaci il trattamento di scelta per i sempre più numerosi pazienti anziani con una fibrillazione atriale? Ci sono alcuni caveat al riguardo. A causa dei pazienti altamente selezionati arruolati negli studi clinici randomizzati, il rischio di sanguinamento da tutte le cause può essere sottostimato e può essere va-

Sommario

- 2 L'intersezione tra risk management e farmacovigilanza
- 5 Le ultime notizie dalle Agenzie
- 6 Farmaci e anziano: un difficile equilibrio
- 7 Scherzi di cuore della fluvoxamina

>> segue a pagina 8

L'errore terapeutico: la sicurezza del paziente al centro

La Direttiva europea 2010/84/UE impegna la farmacovigilanza sul fronte degli eventi avversi da errore terapeutico e da uso inappropriato del farmaco: quali opportunità si aprono, e quali criticità bisogna risolvere?

Dal luglio 2012 la nuova normativa consente una migliore gestione degli effetti nocivi da farmaci, includendo nel processo di rilevazione e segnalazione tutti gli eventi avversi che si possono verificare nel corso di un trattamento farmacologico, anche quelli "prevenibili" in quanto correlati a un uso inappropriato del farmaco, o a un vero e proprio errore terapeutico.

Non tutti gli errori terapeutici determinano un danno al paziente, ma è noto che una quota rilevante degli effetti nocivi da farmaco (stimata tra il 18,7% e il 56% di tutte le reazioni avverse da farmaco) è generata da un errore terapeutico.¹ Le reazioni avverse da farmaco prevenibili sono un grave problema per tutti i sistemi sanitari, sia per i danni provocati alla salute del paziente, sia per gli oneri di gestione che si riversano sul sistema sanitario.

La dimensione reale dell'errore terapeutico nella pratica è molto incerta. In letteratura sono riportati tassi di errore molto variabili, da 0,038 a 56,1 errori ogni 100 somministrazioni; mediamente, il 5,7% di tutti i trattamenti farmacologici è gravato da un errore terapeutico e il 6% dei pazienti ospedalizzati è coinvolto in un errore terapeutico.² Gli errori terapeutici si verificano in ogni fase del processo di gestione del farmaco, soprattutto nella fase della somministrazione (53% di tutti gli errori, range 9-90,7%), mentre nella fase della prescrizione il tasso di errore riportato è del 16,5% (range 13-74%), nella fase della trascrizione dell'11% (range 2-14%) e nella fase della preparazione del 13,5% (range 7-23%).² L'Organizzazione mondiale della sanità stima che in Europa il costo complessivo degli errori terapeutici oscilla

tra 4,5 e 21,8 miliardi di euro,³ mentre il recente documento prodotto dall'IMS Institute negli Stati Uniti stima che il costo generato dall'uso inappropriato dei farmaci e da errori terapeutici superi, nel 2012, i 200 miliardi di dollari.⁴

La gestione degli eventi avversi causati da errore terapeutico richiede un nuovo approccio culturale e metodologico orientato alla *patient safety* e all'utilizzo sicuro ed efficace del farmaco. Il focus si sposta dalla valutazione della sicurezza del farmaco alla valutazione della sicurezza del paziente/cittadino esposto al farmaco. Occorre quindi sviluppare una visione unitaria, che affianchi alla tradizionale valutazione del profilo di sicurezza del prodotto medicinale, finalizzata soprattutto a interventi regolatori, quella della sicurezza dell'intero processo terapeutico nel contesto clinico e organizzativo, finalizzata a interventi per migliorare la sicurezza del paziente. Si rende pertanto necessario coniugare la cultura e le competenze, i metodi e gli strumenti di lavoro propri della farmacovigilanza con quelli propri della gestione del rischio clinico: solo attraverso una reale integrazione tra i due sistemi sarà possibile evitare sprechi, replicazioni o interventi parziali e inefficaci.

Questo nuovo approccio trova le sue radici nel Manifesto di Erice del 2007,

in cui la *patient safety* viene identificata come una delle più importanti sfide per la farmacovigilanza.⁵ Ciò ha posto le basi per la collaborazione tra la World Alliance for Patient Safety e il WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, formulando così una nuova prospettiva.⁶ Da questa nuova collaborazione è nato un progetto pilota che, come primo passo, ha realizzato una indagine conoscitiva con l'obiettivo di valutare le capacità e le possibilità di gestire l'errore terapeutico da parte dei centri di farmacovigilanza.⁶ Un questionario, diffuso nel marzo 2007 via *Vigimed* a 88 Paesi ha raccolto risposte da 21 centri (23,8%). Quindici di questi hanno dichiarato di essere già impegnati sul fronte dell'errore terapeutico, lavorando in collaborazione (10 centri) o senza (5 centri) il *patient safety program*.^{6,7}

Su scala molto minore, nel luglio 2013 il Centro di farmacovigilanza della Regione Lombardia ha condotto un'indagine analoga per valutare il livello di collaborazione realizzato tra il responsabile locale di farmacovigilanza e il risk management aziendale nelle Aziende sanitarie locali (ASL) e nelle aziende Ospedaliere (AO) sia pubbliche sia private accreditate. È stato inviato un questionario (tabella 1) a 73 strutture (15 ASL, 29 AO, 1 Azienda Regionale Emergenza Urgenza e 28 altre

Tabella 1 - Questionario per valutare il livello di integrazione tra le attività di risk management e di farmacovigilanza

Domande	Risposte
1. La sua struttura partecipa a progetti di farmacovigilanza attiva?	Non Non so Sì (indicare quali)
2. Esiste già un coordinamento pianificato e "strutturato" tra le attività di risk management e di farmacovigilanza?	Non Sì
3. Se la risposta alla domanda 2 è sì, in sintesi, come è organizzato?	Risposta aperta
4. Ne siete soddisfatti? Pensate che sia efficace?	Risposta aperta
5. Avete suggerimenti da proporre sul piano organizzativo?	Risposta aperta

Tabella 2 - Questionari inviati e risposte raccolte sulla partecipazione a progetti di farmacovigilanza attiva

Strutture	Questionari inviati	Questionari compilati	Strutture che partecipano a progetti di farmacovigilanza attiva	Numero di progetti di farmacovigilanza attiva per struttura
ASL	15	15 (100%)	14/15 (93%)	1-3
AO	29	29 (100%)	29/29 (100%)	1-6
AREU	1	1 (100%)	-	-
Fondazioni IRCCS Enti privati accreditati	28	19 (68%)	7/19 (37%)	1-4
Totale	73	64 (88%)	50/62 (81%)	

Tabella 3 - Integrazione tra attività di risk management e attività di farmacovigilanza

Strutture	Integrazione tra risk management e farmacovigilanza			
	NO nessuna integrazione	SÌ livello di efficacia e soddisfazione		
		buono	medio	basso
ASL	10/15 (67%)	1	3	1
AO	13/29 (45%)	10	5	1
AREU		1		
Fondazioni IRCCS Enti privati accreditati	7/19 (37%)	3	5	4
Totale	30/64 (47%)	15/64 (23%)	13/64 (20%)	6/64 (9%)

strutture sanitarie). Sono stati ricevuti 64 questionari compilati (88%): dai dati raccolti risulta che il 50% circa delle strutture dichiara di avere un percorso di integrazione definito, ma solo il 23% lo definisce efficace e soddisfacente. Per il dettaglio delle risposte si rinvia alle tabelle 2 e 3.

Si apre pertanto un percorso che impegna fortemente risorse e competenze della farmacovigilanza e del risk management nel superamento delle attuali criticità:

- rilevazione degli eventi, su cui grava il fenomeno della sottosegnalazione che, anche se con motivazioni differenti, penalizza tanto la farmacovigilanza quanto il risk management;
- coesistenza di database separati e non compatibili (*incident reporting* utilizzati nel sistema di risk management e sistemi di segnalazione di farmacovigilanza);
- presenza in letteratura di molteplici definizioni di reazione avversa da farmaco, reazione avversa da farmaco prevenibile, errore medico, che possono generare confusione e rendere non confrontabili gli studi epidemiologici;

- differenti metodi utilizzati per la valutazione della "prevenibilità" e per la classificazione degli eventi; peraltro, solo una chiara e omogenea definizione e categorizzazione degli eventi può consentire una corretta analisi degli stessi, la comprensione delle loro cause e quindi azioni efficaci per la loro prevenzione;
- qualità e completezza delle informazioni: purtroppo la frequente bassa qualità di compilazione delle schede di segnalazione, incomplete o poco accurate, rende difficile l'analisi degli eventi e l'inquadramento del problema;
- gestione dei *near miss* (il *near miss* è definito come "un errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso, che non si verifica per un caso fortuito o perché intercettato o perché non ha conseguenze avverse per il paziente"⁸). La nuova normativa europea non prevede la segnalazione dei *near miss*, che tuttavia sono spie di una insufficienza del sistema, dell'organizzazione o dell'addestramento del personale che ha consentito il verificarsi di un errore: rappresentano pertanto un patrimonio

informativo che non va disperso, ma gestito.

Certamente si apre un percorso di lavoro lungo e impegnativo, ma si prospetta una grande opportunità: generare un sistema in grado di affrontare l'area della sicurezza del farmaco in una reale prospettiva di sistema, realizzando interventi multi livello, finalizzati all'utilizzo sicuro e appropriato del farmaco, alla riduzione dei rischi e alla prevenzione degli errori.

Giuliana Muti¹ e Lucrezia Magistro²

¹ Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia

² Scuola di Specialità in Farmacologia Medica, Università degli Studi di Milano

Bibliografia

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/05/pdf
2. *Drug Safety* 2007;30:379-407. **CDI** □□□
3. <http://www.ema.europa.eu>
4. <http://www.imshealth.com/portal/>
5. *Drug Safety* 2007;30:187-90.
6. *Int J Risk Safety Med* 2011;23:17-29. **CDI** ■■■□
7. <http://www.who-umc.org/>
8. <http://www.salute.gov.it/glossario>



Macrolidi e stenosi del piloro

L'uso di antibiotici macrolidi nei primi giorni di vita si associa a un rischio molto aumentato di stenosi ipertrofica del piloro. A sottolineare il legame è uno studio di coorte basato sul registro sanitario nazionale danese. Tra il 1996 e il 2011 sono state analizzate 999.378 gravidanze giunte a termine, incrociando i dati di uso dei macrolidi nella madre (durante la gravidanza o nel primo periodo dopo la nascita) e nel neonato con quelli relativi agli interventi chirurgici per una stenosi ipertrofica del piloro.

In totale sono stati operati per una stenosi del piloro 880 bambini (0,9 casi ogni 1.000 nati). Il rischio relativo di stenosi nei bambini che erano stati trattati con macrolidi nelle prime due settimane di vita era di 29,8 (limiti di confidenza al 95% da 16,4 a 54,1). Il rischio era pure alto, ma più contenuto, se gli antibiotici erano stati usati dopo le prime due settimane di vita e nei 4 mesi successivi (3,24, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 8,74). In pratica c'era una differenza di rischio assoluto di 24,4 casi ogni 1.000 bambini per gli esposti ai macrolidi nelle prime due settimane di vita, che calava a 0,65 casi in più ogni 1.000 bambini per quelli trattati nei primi 4 mesi. Anche l'uso dell'antibiotico da parte della madre nelle due settimane dopo il parto si associava a un aumento del rischio di stenosi del piloro nel neonato (3,49 per l'uso nelle prime due settimane, limiti di confidenza al 95% da 1,92 a 6,34; differenza di rischio assoluto 2,15 casi ogni 1.000 bambini); l'uso più tardivo invece non comportava alcun aumento.

L'uso dei macrolidi durante la gravidanza

non si associava a una stenosi ipertrofica del piloro nel nascituro, anche se la terapia iniziata nell'ultimo periodo di gestazione (dopo le 28 settimane) mostrava una tendenza all'aumento del rischio di stenosi, che non raggiungeva però la significatività statistica.

Considerati i risultati di questo ampio studio, la somministrazione di macrolidi nei neonati nelle prime due settimane di vita andrebbe limitata a pochissimi casi nei quali i benefici superino i rischi. Anche nei mesi successivi sarebbe meglio, se possibile, evitare il ricorso ai macrolidi. L'uso di questa classe di antibiotici da parte della madre andrebbe evitato nelle prime settimane di allattamento, mentre il ricorso in gravidanza non sembra associarsi a un aumento del rischio di stenosi ipertrofica del piloro.

Brit Med J 2014;DOI:10.1136/bmj.g1908

CDI □□□



Oxaliplatino e neuropatia

Non è vero che calcio e magnesio possono prevenire il rischio di neuropatia da oxaliplatino, uno degli affetti avversi comuni e disturbanti di questo chemioterapico.

Alcuni studi avevano avanzato l'ipotesi che infusioni dei due elettroliti potessero avere un effetto neuroprotettivo, per questo un gruppo di ricercatori neozelandesi ha condotto uno studio in doppio cieco, con disegno crossover. Né i medici né i 20 pazienti con tumore arruolati sapevano se nel ciclo di chemioterapia cui erano sottoposti venivano infusi anche calcio (1 g di calcio gluconato) e magnesio (1 g MgSO₄) oppure un placebo. Il disegno dello studio era crossover perché coloro che avevano ricevuto alla prima somministrazione gli elettroliti ricevevano alla seconda il placebo e viceversa.

La farmacocinetica dell'oxaliplatino non era influenzata dall'infusione di calcio e magnesio, che quindi non modificava l'efficacia del chemioterapico.

Per quanto riguarda la comparsa di neuropatia, sia

i dati rilevati alla elettromiografia (differenza media nel punteggio rilevato fra trattati e non -0,3, dato non significativo) sia

i sintomi di neuropatia riferiti dai pazienti non differivano tra i due gruppi di soggetti.

Calcio e magnesio non riducono il rischio di neuropatia nei soggetti trattati con oxaliplatino; tra l'altro un minor numero di pazienti preferiva la terapia con gli elettroliti rispetto al placebo per ridurre i sintomi neurotossici (26% rispetto a 74%, p<0,01). In pratica quindi è inutile e non consigliabile la somministrazione di calcio e magnesio nei pazienti con tumore trattati con oxaliplatino per ridurre il rischio di neuropatia.

BMC Cancer 2013;13:485. CDI □□□



Inibitori di pompa e infezioni

Grazie alla notevole efficacia nel ridurre l'acidità gastrica, gli inibitori di pompa protonica, usati in condizioni critiche come quelle dei pazienti in terapia intensiva, potrebbero favorire la comparsa di infezioni importanti, più di quanto accada se si usano come gastroprotettori i farmaci anti H₂. Sia gli antagonisti dei recettori H₂, che bloccano l'azione dell'istamina sulle cellule parietali dello stomaco diminuendo il rilascio di acido cloridrico, sia gli inibitori della pompa protonica, che inibiscono persistentemente la secrezione acida dello stomaco, sono utilizzati per prevenire emorragie gastroenteriche nei pazienti in terapia intensiva. La soppressione dell'attività gastrica più energica operata dagli inibitori di pompa potrebbe essere più efficace contro il sanguinamento e contro i sintomi ma, nel contempo, facilitare tra gli effetti avversi la comparsa di infezioni, specialmente polmoniti o infezioni da *Clostridium difficile*.

Uno studio multicentrico statunitense ha valutato la frequenza di emorragie gastroenteriche, di polmonite e di infezione da clostridio in 35.312 pazienti che avevano avuto necessità di ventilazione assistita per almeno 24 ore e ai quali era stato dato un farmaco di una delle due classi.

Gli inibitori di pompa protonica, rispetto agli anti H₂, si associavano a una maggiore frequenza di emorragie (odds ratio: 2,24), di polmoniti (odds ratio: 1,2) e di infezioni da clostridio (odds ratio: 1,29). Dal punto di vista sicurezza in questo tipo di pazienti quindi gli anti H₂ sembrano avere un miglior rapporto rischi/benefici degli inibitori di pompa, ma occorre avere conferme da studi con disegno controllato e randomizzato.

JAMA Intern Med 2014;DOI:10.1001/jamainternmed.2013.14673 CDI □□□

**A maggio sarà online
(www.saepe.it)
il corso di formazione
a distanza
accreditato ECM
su Farmaci e anziano**

Diacereina e diarrea

Che cosa succede

Il Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate per medicinali a uso umano (CMDh) dell'EMA ha approvato le raccomandazioni per limitare l'uso dei medicinali contenenti diacereina per gestire i rischi di diarrea grave e gli effetti sul fegato.

La diacereina è un antrachinone ed è usata per bocca per trattare l'artrosi. Agisce bloccando l'azione dell'interleuchina-1 beta, una proteina coinvolta nella distruzione della cartilagine e nel processo dell'infiammazione che interviene nello sviluppo dei sintomi di malattie articolari come l'artrosi.

Qual è il problema

Negli studi clinici condotti sulla diacereina alla dose di 100 mg al giorno l'evento avverso più comune era la comparsa di feci molli o diarrea: la percentuale di pazienti con tale disturbo variava dallo zero al 54,4%. I dati post marketing hanno confermato questo effetto negativo, oltre a segnalare casi di aumento degli enzimi epatici e danni epatici acuti sintomatici, già emersi nello 0,5% dei pazienti inclusi negli studi clinici e per lo più reversibili. La stima è che lo 0,03% dei trattati con diacereina sviluppi un danno epatico farmaco indotto.

Conclusioni

Sulla base dei dati emersi e delle decisioni prese dall'EMA sono state stilate raccomandazioni per i pazienti che usano diacereina e per i medici che la prescrivono.

Raccomandazioni per i pazienti:

- usare la diacereina solo per i sintomi dell'artrosi di anca o ginocchio;
- in caso di diarrea acuta interrompere l'assunzione del farmaco e contattare il medico;
- chi assume diacereina e ha più di 65 anni deve contattare il proprio medico per discutere il trattamento;
- chi ha disturbi di fegato non deve assumere diacereina.

Raccomandazioni per gli operatori sanitari:

- iniziare il trattamento con metà della dose normale (50 mg al giorno invece di 100 mg) per le prime 2-4 settimane, dopo di che la dose raccomandata è 50 mg due volte al giorno;

- interrompere il trattamento in caso di diarrea;
- non prescrivere la diacereina in pazienti di 65 anni o più;
- non prescrivere la diacereina nei pazienti con epatopatia;
- non prescrivere la diacereina per l'artrosi dell'anca rapidamente progressiva;
- iniziare il trattamento solo sulla base del consiglio di medici esperti di artrosi.

EMA, marzo 2014, www.ema.europa.eu

Lenograstim e sindrome da perdita capillare

Che cosa succede

È stata pubblicata una nota informativa importante concordata con l'EMA e l'AIFA che riguarda l'uso del lenograstim e il rischio della grave sindrome da perdita capillare (*capillary leak syndrome*). Il lenograstim è un fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e viene usato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico sia nei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia per riportare a valori normali i globuli bianchi, sia nei donatori sani di midollo.

Qual è il problema

Nel periodo post marketing che va dall'ottobre 1991 (mese di inizio della commercializzazione del prodotto) all'ottobre 2013 sono stati segnalati nel mondo 11 casi di sindrome da perdita capillare. Si tratta di una condizione grave che può essere letale e che si manifesta con ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione.

Degli 11 casi uno solo si è verificato in un donatore sano. In 7 casi il *dechallenge* è risultato positivo ma si è comunque dovuti ricorrere a un adeguato trattamento di supporto o alla somministrazione di steroidi. Due casi sono stati fatali.

Nella maggior parte dei casi i sintomi sono comparsi durante o dopo il primo ciclo di trattamento con lenograstim. In un solo caso c'è stato un *rechallenge* con nuova comparsa di sintomi al secondo ciclo.

Conclusioni

Le 11 segnalazioni hanno come denominatore oltre 1,5 milioni di pazienti

esposti al farmaco, si tratta quindi di una reazione molto rara, anche se grave o molto grave.

Sono stati modificati il foglietto illustrativo del farmaco e il Riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiornare le nuove informazioni sulla sicurezza.

Il rapporto rischi/benefici del farmaco rimane favorevole. Si raccomanda comunque di monitorare attentamente la comparsa di sintomi di sindrome da perdita capillare in tutti i pazienti in trattamento con lenograstim e di spiegare ai pazienti stessi di rivolgersi immediatamente al medico in caso di edema, aumento della frequenza delle minzioni, difficoltà respiratoria, gonfiore addominale e astenia.

In caso di comparsa della sindrome va istituito un appropriato trattamento sintomatico che può comprendere la necessità di terapia intensiva.

AIFA, marzo 2014, www.agenziafarmaco.it

Doripenem e polmonite

Che cosa succede

La FDA ha modificato la scheda tecnica dell'antibiotico doripenem inserendo specificamente che non va usato nei pazienti con polmonite e ventilatore in terapia intensiva.

Qual è il problema

Uno studio controllato e randomizzato, di confronto tra doripenem per sette giorni e imipenem più cilastatina per dieci giorni, in pazienti con polmonite sottoposti a terapia ventilatoria è stato interrotto prima della sua conclusione perché a un'analisi ad interim la mortalità a 28 giorni da tutte le cause era più alta nel gruppo trattato con doripenem (23%) rispetto al controllo (16,7%). Inoltre i tassi di guarigione clinica erano inferiori con il doripenem.

Conclusioni

Il doripenem non va usato nel trattamento delle polmoniti e men che meno in quelle in terapia intensiva in soggetti ventilati.

Il farmaco resta sicuro ed efficace per il trattamento degli adulti con infezioni intraddominali complicate o infezioni delle vie urinarie complicate, incluse le infezioni renali e le pielonefriti.

FDA, marzo 2014, www.fda.gov



Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Graziano Onder¹** e **Luca Pellizzari²**¹ Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma² III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Indicatori di qualità della prescrizione farmacologica

Il trattamento farmacologico dell'anziano con patologie croniche è certamente un problema rilevante.¹ I dati forniti dal rapporto OsMed confermano come l'età sia il principale fattore che influenza l'utilizzo di farmaci nella popolazione con una spesa media pro capite per un sessantacinquenne di 11 volte superiore rispetto a una persona tra i 25 e i 34 anni.

Polipatologia, mancata revisione periodica della terapia, eccesso di automedicazioni ed errori di assunzione concorrono a determinare l'uso di un elevato numero di farmaci e un rischio di possibili interazioni farmacologiche e reazioni avverse.² L'utilizzo appropriato di farmaci è quindi una delle maggiori sfide della geriatria clinica. Dal 1991 diversi gruppi di studio hanno cercato di elaborare strumenti finalizzati a identificare i farmaci potenzialmente inappropriati³; tra questi i criteri di Beers negli Stati Uniti e i criteri STOPP/START in Irlanda e Regno Unito.^{4,5} In Italia, il Geriatric Working Group dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha sviluppato un set di indicatori utili a valutare la qualità della prescrizione farmacologica negli ultrasessantacinquenni.⁶ Dapprima attraverso un'ampia revisione della letteratura scientifica si è giunti all'identificazione di molteplici classi di inappropriata prescrizione; nell'ambito di ciascuna classe sono stati delineati diversi indicatori e di questi selezionati solo quelli riguardanti prescrizioni di farmaci rimborsati dall'SSN, la cui prevalenza è stata valutata mediante l'analisi della banca dati dell'OsMed, che raccoglie dati sui farmaci di fascia A dispensati sul territorio nazionale (oltre 500 milioni di prescrizioni ogni anno). Il gruppo di lavoro, sulla base della rilevanza clinico epidemiologica e della disponibilità di dati sugli effetti dell'indicatore in questione ne ha definiti 13 (tabella 1). Per ciascun indicatore è stata elaborata una scheda descrittiva revisionata da esperti di farmacoepidemiologia nazionali. Polifarmacoterapia, aderenza alla terapia, cascata prescrittiva, sottotrattamento, interazione farmacologica e farmaci da evitare sono le 6 categorie che li racchiudono.

La polifarmacoterapia è risultata essere un fenomeno molto comune, con circa l'11% della popolazione anziana (circa 1,4 milioni di persone sul territorio nazionale) che riceve contemporaneamente 10 o più farmaci. Tra i fenomeni prescrittivi rilevanti è emersa la scarsa aderenza alla terapia: una bassa aderenza alla terapia con antidepressivi, antipertensivi, antidiabetici, antiosteoporotici è stata riscontrata in percentuali comprese tra il 46% e il 64%. Meno comune è invece il fenomeno della cascata prescrittiva (mancato riconoscimento di un effetto avverso di un farmaco che viene interpretato come sintomo di patologia emergente e determina nuove prescrizioni farmacologiche) con circa lo 0,2% della popolazione che assume antipsicotici e antiparkinsoniani. Rilevante si è dimostrato il fenomeno delle interazioni farmacologiche. L'uso concomitante di farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale (ACE inibitori, spironolattone e FANS) è stato riscontrato nello 0,7% della popolazione, l'uso di farmaci che aumentano il rischio emorragico (FANS, antiaggreganti e anticoagulanti) nello 0,2% e l'uso di 2 o più farmaci con provato effetto di allungamento del QT nello 0,3%. Assai rilevante si è dimostrato anche l'uso di farmaci 'da evitare', come

Indicatore	Prevalenza (età >65anni) n=12.301.537 (%)
1. Polifarmacoterapia (≥10 farmaci)	1.389.591 (11,3)
2. Bassa aderenza antidepressivi	201.290 (63,9)
3. Bassa aderenza antipertensivi	179.975 (46,4)
4. Bassa aderenza ipoglicemizzanti	92.017 (63,0)
5. Bassa aderenza antiosteoporotici	56.621 (52,4)
6. Uso di farmaci anti Parkinson e antipsicotici	25.949 (0,2)
7. Mancato utilizzo di statine in diabetici	918.662 (53,4)
8. Farmaci che aumentano il rischio sanguinamento	22.174 (0,2)
9. Farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale	85.412 (0,7)
10. Uso di 2 o più farmaci che allungano il QT	36.359 (0,3)
11. Uso di farmaci antipertensivi con sfavorevole profilo rischio-beneficio	196.690 (1,6)
12. Digossina ad alto dosaggio (>0,125 mg/die)	47.314 (0,4)
13. Uso di ipoglicemizzanti orali ad alto rischio ipoglicemia	87.755 (0,7)

alcuni antipertensivi (1,6% della popolazione generale; 2,5% della popolazione ipertesa), la glibenclamide e la clorpropamide (0,7% della popolazione generale; 5,1% della popolazione diabetica) e la digitale ad alto dosaggio (0,4% della popolazione). Comune era anche il sottotrattamento ovvero il mancato impiego di farmaci per cui sono stati identificati chiari effetti benefici nel trattamento di una patologia (mancato impiego di statine nel paziente con diabete, riscontrato nel 53,4% dei casi).

In conclusione, la rilevanza di questi dati è legata non solo all'identificazione di indicatori di qualità della prescrizione farmacologica, ma anche al fatto che tali indicatori sono per la prima volta applicati sull'intera popolazione anziana nazionale. I risultati di tale rilevazione suggeriscono chiaramente la necessità di una costante revisione complessiva e integrata del paziente al fine di garantire sempre l'appropriatezza prescrittiva.

Graziano Onder ed Elena Ortolani

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

Bibliografia

1. J Am Acad Nurse Pract 2005;17:123-32. **CDI** □□□
2. J Am Geriatr Soc 2002;50:1962-8. **CDI** ■■■
3. JAMA 2005;293:1348-58. **CDI** □□□
4. J Am Geriatr Soc 2012;60:616-31. **CDI** ■■■
5. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:72-83.
6. J Gerontol Biol Sci Med Sci 2014;69:430-7. **CDI** □□□

Le bizze dell'ecg di Chiara

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

Chiara ha 22 anni e da 9 anni ha una forma di anoressia altalenante associata a una forma depressiva caratterizzata negli ultimi mesi da pasti abbondanti senza, però, vomito o purgazione indotta. È seguita da un centro specializzato in disturbi del comportamento alimentare e da 5 anni è in trattamento con farmaci contro la depressione. Sta cercando lavoro da tempo; oggi ha l'ennesimo colloquio, ma in sala d'attesa all'improvviso tutto comincia a girare, la vista si offusca, le vertigini si accentuano, le braccia si irrigidiscono e fatica a parlare. Qualcuno teme che svenga e chiama un'ambulanza. Al Pronto soccorso Chiara nega nausea e vomito, le viene riscontrata una pressione bassa (99/55 mmHg), ma all'esame obiettivo cuore, polmoni e addome appaiono nella norma. L'umore, però, è visibilmente depresso. Non sono bastate nemmeno le nuove compresse di fluvoxamina, iniziate 4 giorni fa, a farla recuperare: ne prende una da 50 mg ogni sera ed è l'unico farmaco in uso. Il medico esegue un elettrocardiogramma: tutto è nella norma, se non per l'allungamento del QT che risulta, infatti, di 490 msec. Chiara viene posta sotto monitoraggio. Un'ora dopo l'infusione di fisiologica persistono ancora vertigini e ipotensione (90/50 mmHg, con frequenza cardiaca 63 battiti per minuto da distesa; 82/45 mmHg e frequenza cardiaca 77 battiti per minuto in ortostatismo). Gli esami evidenziano potassio (3,2 mmol/l, range 3,4-4,5) e magnesio (0,66 mmol/l, range 0,70-1,05) plasmatici appena inferiori alla norma. Vengono pertanto infusi 20 mEq di KCl e 1 g di Mg solfato e la donna viene trattenuta in osservazione fino al riequilibrio degli elettroliti plasmatici. Alla dimissione il medico diagnostica "Sincope su verosimile base emozionale, riscontro incidentale di lieve allungamento del QT in paziente che ha recentemente iniziato fluvoxamina" e indica un dechallenge graduale dell'antidepressivo in 4 giorni con successivi controlli. Dopo 20 giorni l'elettrocardiogramma di controllo rileva un QTc ridotto a 453 msec.

Una spiegazione plausibile

Il prolungamento dell'intervallo QT, noto per gli antipsicotici (<http://www.aritmo-project.org>), ha minori prove per quanto riguarda gli antidepressivi.¹ Tra gli antidepressivi, gli inibitori delle monoaminossidasi e i triciclici possono causare un blocco della corrente rapida di ripolarizzazione tardiva I_{Kr} , allungando il QT. La maggiore selettività degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sembra garantire un profilo cardiovascolare più sicuro, tuttavia per citalopram ed escitalopram si registra un allungamento del QT dose dipendente;² inoltre, per la fluvoxamina, come per altri antidepressivi, il rischio si accentua nelle politerapie che prevedono l'utilizzo di antipsicotici e antidepressivi.³ Il farmaco inibisce in vitro il canale per il K^+ hERG con conseguente riduzione della corrente I_{Kr} .^{4,5} Nelle schede tecniche delle specialità medicinali contenenti fluvoxamina, il prolungamento dell'intervallo QT non è riportato tra gli eventi indesiderati e il principio attivo non è nemmeno inserito nella lista di quelli che possono provocare il prolungamento pubblicata dal gruppo Credible-Meds Arizona AZCERT.

La Rete nazionale di farmacovigilanza include alcune segnalazioni di problemi cardiologici durante l'uso di fluvoxamina, ma il caso qui illustrato è la prima segnalazione di prolungamento dell'intervallo QT dovuto a questo farmaco. In letteratura sono riportati solo due allungamenti del QT legati alla fluvoxamina. Il primo riguarda una donna di 55 anni, in politerapia neurologica e con fluvoxamina (150 mg/die), l'altro riporta l'aumento della frequenza cardiaca e del QTc (490 msec) dopo 4 mesi di terapia con fluvoxamina (75 mg/die) in un'adolescente di 13 anni.^{6,7} Come nel nostro caso la paziente era giovane, senza pregresse patologie cardiache e non utilizzava altri farmaci. Per Chiara, tuttavia, ci sono altri aspetti di rilievo da sottolineare: non vi è l'uso concomitante di altre sostanze e questo consente di escludere possibili interazioni farmacologiche, la dose assunta è inferiore a quella descritta in letteratura (50 mg/die), l'assenza del vomito indotto esclude un'assunzione alterata

del farmaco e il riscontro del prolungamento QT avviene dopo soli 4 giorni di terapia. Certo la paziente presenta alcuni fattori predisponenti noti per l'allungamento del QT, che possono aver concorso come il sesso femminile, l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia,^{1,8} molto probabilmente motivati dal disturbo alimentare di cui è affetta la paziente,⁹ ma che prima dell'assunzione della fluvoxamina non avevano influito sul suo stato di salute. Si evidenzia, comunque, che i livelli di K e Mg sono di poco extra range. Nel caso segnalato, quindi, il fattore maggiormente imputato alla reazione avversa sembra essere la fluvoxamina. Si potrebbe pertanto condurre una valutazione dei parametri elettrocardiografici e dei fattori di rischio cardiovascolari sia nei pazienti asintomatici già in trattamento con antidepressivi, in modo da poter anche escludere eventuali compromissioni cardiologiche legate alla terapia in corso, sia nei pazienti che devono iniziare un trattamento antidepressivo, in modo da poter scegliere il farmaco più idoneo sulla base del rapporto rischio/beneficio.¹⁰

**Lisa Zago¹, Pierandrea Salvo², Loredano Milani³,
Maria Elvira Ferrari¹, Simona Aurelia Bellometti⁴,
Elena Arzenton⁵**

¹ Farmacia Territoriale ULSS 10 Veneto Orientale,

² Centro Disturbi Comportamento Alimentare ULSS 10 Verona,

³ Cardiologia PO San Donà di Piave, ⁴ Direzione Sanitaria ULSS 10 Veneto Orientale, ⁵ Università di Verona, DSPMC, Sezione

di Farmacologia

Bibliografia

1. N Engl J Med 2004;350:1013-22. **CDI** □□□
2. Brit Med J 2013;346:f288. **CDI** ■■■□
3. Ann Gen Psychiatry 2005;4:1-6. **CDI** □□□
4. Br J Pharmacol 2003;139:887-98. **CDI** □□□
5. Biochim Biophys Acta 2013;1828:1494-502. **CDI** □□□
6. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:109-11. **CDI** □□□
7. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009;19:591-2. **CDI** □□□
8. Lab Anim 2007;41:204-17. **CDI** NS
9. World J Biol Psychiatry 2008;9:86-91. **CDI** □□□
10. J Psychopathol 2012;18:183-191. **CDI** □□□



>> segue da pagina 1

lutato solo nella pratica clinica quotidiana reale, per esempio nei pazienti più anziani che prendono molti farmaci insieme, sono fragili e a rischio di cadute, e questi sono i pazienti che più spesso hanno una fibrillazione atriale.⁵ Solo per il dabigatran, il primo anticoagulante diretto introdotto in Europa, sono disponibili dati preliminari sull'uso nella pratica quotidiana. Subito dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di sanguinamenti drammatici e a volte fatali di solito in pazienti anziani trattati con dabigatran nonostante avessero segni di insufficienza renale. Un'altra preoccupazione è l'osservazione, che viene dagli studi clinici randomizzati, che l'uso di questo anticoagulante diretto si associa a un maggior tasso di infarto del miocardio. Inoltre nello studio AF RE-LY è emerso un aumento dei casi di sanguinamento gastrointestinale rispetto al warfarin.

Queste preoccupazioni sono state in parte superate dalla Mini-Sentinel analysis condotta negli Stati Uniti sotto l'egida dalla FDA,⁷ così come da due studi osservazionali condotti in Danimarca,^{8,9} che hanno usato i registri di morte, ospedalizzazione e prescrizione di farmaci disponibili in quel paese. Nel complesso questi dati post marketing su 130.000 pazienti con fibrillazione atriale trattati con warfarin o dabigatran hanno rilevato che non c'era un eccesso di sanguinamenti gastrointestinali e di infarto miocardico con questo anticoagulante diretto, mentre confermavano che sia il sanguinamento intracranico sia la mortalità da tutte le cause erano meno frequenti che nei pazienti trattati con warfarin. Il rivaroxaban e l'apixaban sono stati commercializzati molto dopo il dabigatran, per cui i dati non sono ancora disponibili.

Che cosa si può imparare? Anzitutto, si spera che le prove solide di un minor rischio di sanguinamenti intracerebrali e la non necessità di visite ambulatoriali di routine per il monitoraggio di laboratorio possano convincere sia i medici riluttanti sia i loro pazienti con fibrillazione atriale ad alto rischio di ictus non trattati a iniziare con questi farmaci una tromboprofilassi efficace e necessaria. In secondo luogo nei pazienti con fibrillazione atriale che prendono antagonisti della vitamina K e sono molto instabili nel mantenersi nel range dell'INR raccomandato (tra 2,0 e 3,0) si dovrebbe prendere in considerazione l'ipotesi di passare a un anticoagulante orale diretto. In realtà, una parola di cautela sul cambio della terapia viene da uno degli studi danesi,⁸ perché i pazienti che passano da un antagonista della vitamina K al dabigatran hanno un eccesso di complicanze emorragiche, forse perché il cambiamento si verificava più spesso nei pazienti ad alto rischio

di sanguinamento e trattati al di fuori delle raccomandazioni correnti. Un'altra indicazione cruciale è di evitare il dabigatran quando la velocità di filtrazione glomerulare è sotto i 50-60 ml/min.⁵ Anche se per gli altri anticoagulanti diretti il grado di eliminazione per via renale è minore (80% per il dabigatran, 60% per il rivaroxaban, 50% per l'edoxaban e 25% per l'apixaban), è necessaria molta cautela anche per questi inibitori del fattore Xa.

Infine una raccomandazione importante per i medici che prescrivono gli anticoagulanti orali diretti è, sia nei pazienti trattati per la prima volta sia in quelli già in terapia con un altro anticoagulante, di registrare accuratamente tutti gli episodi di sanguinamento e le loro circostanze e comunicarli all'AIFA. Un operatore sanitario che osservi una reazione avversa sospetta da farmaco deve segnalarla sia essa da warfarin o da anticoagulante diretto. La segnalazione dei soli effetti avversi legati ai nuovi farmaci anticoagulanti porterebbe infatti al cosiddetto effetto Weber, vale a dire la iper rappresentazione di effetti avversi che si verificano tipicamente quando un nuovo farmaco entra in commercio.¹⁰ Forse l'eccesso di casi di sanguinamento osservati nei primi giorni della messa in commercio del dabigatran potrebbe essere dovuto anche all'iper segnalazione associata all'effetto Weber.

Bibliografia

1. Ann Intern Med 2007;146:857-67. **CDI** □□□
2. CMAJ 2013;185:e121-7. **CDI** ■■■□
3. J Thromb Haemost 2005;3:692-4. **CDI** NS
4. Eur J Intern Med 2010;21:516-23. **CDI** □□□
5. Eur J Intern Med 2013;24:285-7. **CDI** ■■■□
6. Clin Cardiol 2013;36:61-7. **CDI** □□□
7. N Engl J Med 2013;368:1272-4. **CDI** □□□
8. Brit Med J Open 2013;3:e002758. **CDI** □□□
9. J Am Coll Cardiol 2013;61:2264-73. **CDI** □□□
10. Adv Inflammation Res 1984;6:1-7. **CDI** NS

FOCUS farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI** □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
- CDI** ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
- CDI** ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- CDI** ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- CDI** NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XX - n. 81, marzo 2014
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo
Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni
Coordinatore editoriale: Pietro Dri
Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto
Centri che aderiscono all'iniziativa:
Centro FV Campania, Centro FV Sardegna, Centro FV Toscana

Comitato di redazione
coordinatore: L. Magro³
C. Biagi¹, A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹,
AL. Rivolta², E. Buccellato¹, R. Satolli⁶, S. Scotto², M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴
¹ Centro FV Emilia-Romagna, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Veneto,
⁴ Università di Firenze, ⁵ Università di Pisa, ⁶ Zadig

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it
Sito internet: www.farmacovigilanza.eu
Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)
Grafica: Giovanna Smiriglia

Redazione
c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876
e-mail: focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it

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