

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Ogni medico è uno sperimentatore

I farmaci sono forse lo strumento terapeutico più largamente usato dai medici, i quali hanno perciò bisogno di una approfondita conoscenza degli effetti che producono sui pazienti. Ma mentre l'efficacia si può dimostrare con studi clinici randomizzati, gli effetti avversi non comuni, specialmente in studi di piccole dimensioni, non emergono nella fase di sperimentazione. Si può dire che di ogni farmaco messo in commercio esista inevitabilmente una incompleta conoscenza di una parte dei suoi possibili effetti. Questo difetto è colmabile solo nel tempo, a patto che ogni medico sia consapevole di essere, a sua volta, uno sperimentatore: ha la possibilità – ma anche il dovere – di contribuire per quanto gli compete allo sviluppo di ulteriore conoscenza attraverso la segnalazione di effetti imprevisti, specialmente se avversi e potenzialmente pericolosi. Ciò non riguarda peraltro solo i nuovi farmaci (in cui senza dubbio la segnalazione di effetti avversi è più importante perché l'incertezza è maggiore); anche i farmaci in uso da tempo possono dare, infatti, reazioni avverse non ancora conosciute.

In più non si può trascurare la rilevanza sempre maggiore delle interazioni, uno dei meccanismi attraverso i quali possono insorgere reazioni avverse. L'importanza crescente delle interazioni deriva dai mutamenti epidemiologici attuali: l'invecchiamento e la cronicità di più patologie compresenti e i fattori di rischio associati hanno portato a trattare sempre più pazienti con molti farmaci in combinazione. In questo caso contribuire allo sviluppo delle conoscenze richiede accuratezza: ogni segnalazione va corredata dalle indicazioni di tutti i farmaci che il paziente stava assumendo, per evitare che una interazione sia erroneamente considerata effetto del singolo farmaco.

Il medico (e a maggior ragione tutte le altre figure professionali che possono segnalare reazioni avverse) è sempre in dubbio circa l'attribuzione di un effetto al farmaco somministrato, ma questo non deve portare all'omissione di segnalazione: in ambito scientifico la relazione causa-effetto di una singola osservazione non è mai certa. Solo chi riceve le segnalazioni può costruire ipotesi di causalità, avendone a disposizione molte, ciascuna di per sé ben poco dimostrativa, ma idonea a confermare, eventualmente, altre segnalazioni dello stesso tipo. Forse non dà molta soddisfazione segnalare un dubbio effetto avverso o una dubbia interazione tra farmaci. Ma, se non se ne coglie il significato all'interno di un processo complessivo di raccolta dei dati e costruzione di possibili correlazioni, si rischia di non accorgersi di un lavoro prezioso che è una parte non secondaria della professionalità del medico.

Massimo Trombesi

medico di medicina generale, Macerata
CSeRMEG - Centro studi e ricerche in medicina generale

L'IMPORTANZA DELLA SEGNALAZIONE

IN PRIMO PIANO

Ketoprofene e sole

Dai dati contenuti nella Rete nazionale di farmacovigilanza è emerso un segnale di allarme per le reazioni da ipersensibilità cutanea e fotosensibilizzazione, talvolta anche gravi, conseguenti all'utilizzo di medicinali a base di ketoprofene per uso cutaneo (vedi *Reazioni* cartaceo n. 11-2009, pag. 4-5). Tali reazioni si sono verificate soprattutto nei mesi primaverili ed estivi confermando come l'esposizione alla luce solare abbia un effetto sensibilizzante sulla cute trattata.

Le segnalazioni sono state oggetto di approfondita valutazione ed è stato deciso di procedere con una modifica degli stampati dei medicinali contenenti ketoprofene per uso cutaneo, in modo da rinforzare le avvertenze già presenti e relative al divieto di esposizione alla luce solare diretta, compreso il solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive all'applicazione oltre a ricordare le dovute precauzioni e modalità d'uso. Sulle confezioni saranno anche inseriti un adeguato pittogramma e il relativo *warning box* per richiamare l'attenzione del paziente sul rischio associato all'esposizione solare. E' stato anche deciso di avviare una campagna di informazione verso gli operatori sanitari e i cittadini. E' infatti in fase di distribuzione una Nota informativa importante ai medici di medicina generale, ortopedici, dermatologi e farmacisti per fornire le adeguate raccomandazioni da seguire in caso di uso di questi farmaci. Visto che il farmaco è dispensabile senza ricetta e su consiglio del farmacista o su richiesta diretta del paziente è stata anche intrapresa una campagna di informazione rivolta ai cittadini in collaborazione con il Ministero della salute e con le aziende farmaceutiche produttrici dei medicinali a base di ketoprofene per uso cutaneo per apportare modifiche alla pubblicità di questi medicinali.

- 2 Nuovi dati su rosigitazione e cuore
- 4 Uno shock anafilattico che si poteva evitare
- 6 Effetti avversi psichiatrici da bevacizumab
- 8 Ceftriaxone: i rischi della prescrizione inappropriata

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

Scompenso e fratture associati al rosigitazione

OBIETTIVI Vista la diffusione del diabete e l'uso sempre più ampio che si fa del rosigitazione nella cura della malattia, è importante aggiungere nuovi tasselli all'aspetto più preoccupante della sua prescrizione: gli effetti negativi a livello cardiovascolare (vedi *ReA online* n. 35, 7 novembre 2008; *ReA cartaceo* n. 6, novembre 2007, pagina 2; *ReA online* n. 8, 28 maggio 2007). L'obiettivo dei ricercatori di uno studio internazionale condotto in molti paesi europei, compresa l'Italia, era proprio capire se il farmaco fosse associato a un aumento della mortalità cardiovascolare o del rischio di ospedalizzazione per problemi cardiaci.

METODI Nello studio multicentrico, randomizzato, in aperto, sono stati seguiti 4.447 pazienti con diabete di tipo 2 (emoglobina glicosilata media 7,9%) in terapia con metformina o sulfonilurea per oltre 5 anni. A questi veniva dato in aggiunta o il rosigitazione oppure l'associazione di metformina e sulfonilurea.

RISULTATI L'associazione di rosigitazione alla terapia in atto non aumentava la mortalità cardiaca e il numero di ricoveri ospedalieri (hazard ratio 0,99) rispetto alla combinazione classica di metformina e sulfonilurea. Nei soggetti trattati con il rosigitazione era però più frequente l'insorgenza di scompenso cardiaco (hazard ratio 2,10, limiti di confidenza al 95% da 1,35 a 3,27). Inoltre questi pazienti, se donne, avevano più spesso fratture degli arti rispetto a quelle trattate con la terapia classica.

COMMENTO Il rosigitazione riduce i livelli di emoglobina glicosilata più della terapia convenzionale ma si associa a un aumentato rischio di scompenso cardiaco e di fratture. Occorrono altri dati per valutare il profilo di sicurezza cardiaco e osseo del farmaco, nell'attesa vale come sempre il principio di cautela nell'uso, specie nei soggetti a rischio cardiovascolare o di frattura elevato.

 Home P, Pocock S, et al. Rosigitazione evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;DOI:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.

Rischio di perforazione gastrointestinale con

OBIETTIVI Il bevacizumab è un antian-giogenetico di uso ormai comune nella cura del cancro, noto per associarsi al rischio di perforazione gastrointestinale (come indicato nell'RCP). A oggi non erano noti dati al riguardo derivati da studi controllati e randomizzati. Per ovviare a questa lacuna tre ematologi statunitensi hanno fatto una revisione sistematica sull'argomento.

METODI E' stata condotta una revisione sistematica con successiva metanalisi.

Sono stati identificati 17 studi controllati e randomizzati di confronto tra bevacizumab e trattamenti oncologici tradizionali. In totale sono stati esaminati 12.294 pazienti per misurare la prevalenza dei casi di perforazione gastrointestinale.

RISULTATI L'incidenza della perforazione intestinale era dello 0,9% nei trattati con bevacizumab, con una mortalità del 21,7%. Tali dati portavano a un rischio relativo di perforazione gastroin-

Le discrepanze tra farmaci prima e dopo il ricovero

OBIETTIVI Secondo indagini condotte oltreoceano quasi il 70% dei pazienti ricoverati in ospedale riceve una terapia in qualche modo diversa da quella precedente al ricovero e questa discrepanza può essere causa in alcuni casi di reazioni avverse. La questione è sentita, tanto che negli Stati Uniti in un documento ufficiale del 2005 sulla sicurezza dei pazienti è stato introdotto come obiettivo da raggiungere la continuità delle cure, indipendentemente dal luogo in cui le si riceve. Lo strumento per raggiungere tale obiettivo è la cosiddetta "riconciliazione", un processo che identifica accuratamente la lista dei farmaci assunti da una persona e utilizza questa lista in qualunque momento per garantire la correttezza delle terapie somministrate. Un gruppo di medici di Boston ha valutato quanto un *software* dedicato possa ridurre le discrepanze e quindi le eventuali conseguenze negative.

METODI Sono stati arruolati nello studio randomizzato 322 pazienti di due centri medici divisi tra quelli che erano seguiti con i normali protocolli e quelli invece che seguivano il protocollo di ricerca che prevedeva l'utilizzo di una risorsa *software* per la riconciliazione e una ridefinizione dei ruoli di medici, farmacisti ospedalieri e infermieri nella gestione delle terapie del malato. L'esito valutato era la frequenza delle discrepanze fra terapia pre ricovero e terapia successiva che potevano essere potenzialmente pericolose.

RISULTATI Nei 162 soggetti sottoposti all'intervento si sono verificate discrepanze pericolose nell'1,05% dei casi rispetto all'1,44% dei 160 soggetti di controllo (rischio relativo corretto: 0,72, limiti di confidenza da 0,52 a 0,99).

COMMENTO La prescrizione dei farmaci in ospedale avviene sempre più spesso per via elettronica. L'aggiunta di un sistema che consenta di controllare le terapie somministrate rispetto a quelle prese dal paziente prima del ricovero sembra efficace nel ridurre discrepanze che potrebbero essere fonte di pericolo per il paziente stesso.

 Schnipper J, Hamann C, et al. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse drug events. *Arch Intern Med* 2009;169:771-80.

il bevacizumab

testinale di 2,14 (limiti confidenza al 95% da 1,19 a 3,85) con l'uso del farmaco rispetto ai trattamenti tradizionali. Il rischio relativo aumentava all'aumento della dose (1,61 per 2,5 mg/kg alla settimana rispetto a 2,67 per 5 mg/kg alla settimana) e variava rispetto al tipo di cancro (3,10 per il cancro del colon-retto rispetto a 5,67 per il cancro a cellule renali).

COMMENTO I dati degli studi controllati e randomizzati confermano quanto già

noto riguardo al bevacizumab e al rischio di perforazione intestinale. Il farmaco va evitato nei soggetti a rischio e usato comunque al dosaggio più basso possibile. Si discute, comunque, ancora se, una volta superata la perforazione gastrointestinale, la terapia possa essere ripresa (se efficace) o non vada più proseguita.

 Hapani S, Chu D, et al. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet* 2009;DOI:10.1016/S1470-2045(09)70112-3.

Vescica neurogena con bortezomib

OBIETTIVI I nuovi farmaci oncologici mirati, tra cui gli inibitori del proteasoma, come il bortezomib, hanno molti effetti avversi che devono ancora essere studiati. Considerata l'alta incidenza di neuropatia periferica dopo la somministrazione del bortezomib (35% dei pazienti trattati) alcuni oncologi giapponesi hanno valutato le eventuali conseguenze negative della somministrazione del farmaco sul sistema nervoso autonomo.

METODI Sono state raccolte le segnalazioni di vescica neurogena nei pazienti con mieloma multiplo trattati con bortezomib all'Università di Kyoto.

RISULTATI Il 20% dei pazienti trattati con bortezomib aveva una vescica neurogena (4 su 20). Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza con vincristina (farmaco la cui neurotossicità è nota) ma il disturbo è comparso solo dopo l'inizio della terapia con l'inibitore del proteasoma. Il disturbo è comparso precocemente (tra il quattordicesimo giorno del primo ciclo e il diciassettesimo del secondo ciclo). In due pazienti la reazione avversa si è dimostrata irreversibile, negli altri due invece si è assistito a una ripresa spontanea della funzione vescicale nell'arco di due settimane. In uno di questi ultimi casi, dopo la ripresa funzionale della vescica si è risomministrata la terapia con bortezomib con nuova comparsa di vescica neurogena.

COMMENTO Negli studi pre autorizzazione l'insorgenza di vescica neurogena dopo uso di bortezomib era stata segnalata ma in percentuali molto più basse di quelle pubblicate dai giapponesi (3,1% rispetto a 20%). Può darsi che ci siano fattori predisponenti (tra questi l'uso di altri farmaci neurotossici, come vincristina o talidomide, o la preesistenza di neuropatie o di malattie favorevoli come il diabete). Di certo occorre cautela nei soggetti a rischio, anche perché il disturbo non si è dimostrato reversibile nella metà dei casi.

 Shimura K, Shimazaki C, et al. Bortezomib-induced neurogenic bladder in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009;88:383-4.

La silice delle compresse scatena la sarcoidosi

PREMESSA Tra le possibili cause di sarcoidosi ci sarebbe l'esposizione a silice cristallina, che viene usata come componente di alcune compresse nella forma anidra colloidale (SiO₂). Alcuni medici spagnoli, osservando le reazioni dell'organismo di un loro paziente alla somministrazione di antipertensivi, hanno ipotizzato che la silice contenuta nei medicinali possa essere causa di reazioni avverse anche gravi.

IL CASO Gli autori descrivono il caso di un uomo di 49 anni giunto alla loro osservazione per una diagnosi di ipertensione essenziale. Non fumatore, in buona salute, non ha mai fatto uso di farmaci e non aveva familiarità per sarcoidosi. Il paziente viene messo in trattamento con bisoprololo (10 mg al giorno in forma di compresse). A distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia, l'uomo si reca in ambulatorio per la comparsa di un'artrite della caviglia, tosse secca, macule cutanee, febbre (38,3°C). La lastra del torace mostra una linfonodopatia ilare bilaterale, la spirometria una sindrome restrittiva, la VES è mossa e l'ACE è il doppio dei valori di norma. La biopsia dei linfonodi ilari conferma il sospetto diagnostico di sarcoidosi. Viene sospeso il trattamento in corso con il betabloccante e i sintomi migliorano fino alla scomparsa del quadro clinico e al parallelo rialzo, dopo tre settimane, della pressione arteriosa. Viene iniziato pertanto un trattamento con doxazosin (2 mg al giorno in compresse), ma nel giro di 3 settimane ricompaiono i sintomi della sarcoidosi. Si interrompe perciò di nuovo la terapia antipertensiva e si inizia un trattamento con valsartan (80 mg al giorno in capsule). L'uomo sta bene per un anno quando gli viene prescritto il valsartan in compresse invece che in capsule. Nel giro di 3-4 settimane ricompaiono i sintomi di sarcoidosi, che scompaiono rapidamente interrompendo il trattamento in compresse e riprendendo quello in capsule.

COMMENTO L'unico elemento comune tra i vari farmaci somministrati all'uomo era la silice colloidale anidra nelle compresse. L'associazione tra questa componente e la sarcoidosi è forte e chiara ed è dimostrata dalla comparsa e scomparsa dei sintomi in tre diverse occasioni con tre diversi farmaci. La reazione probabilmente è dovuta a una risposta immune e infiammatoria alla silice a livello intestinale che porta a una reazione abnorme in un soggetto evidentemente predisposto alla sarcoidosi. Il consiglio, di fronte a sintomi di sarcoidosi, è pertanto di valutare sempre la terapia non solo analizzando il tipo di farmaco usato ma anche le eventuali componenti in silice.

 Solà R, Montserrat B, et al. Silica in oral drugs as a possible sarcoidosis-inducing agent. *Lancet* 2009;373:1943.

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 Mauro Venegoni

AIFA

La storia

Paolo, cinquantacinquenne, forte fumatore da molti anni, da 3-4 giorni lamenta la comparsa di una tosse stizzosa accompagnata da un dolore puntorio all'emitore destro, febbre intermittente, con puntate serali attorno ai 38° C e stato di affaticamento marcato.

Il medico di famiglia è stato chiamato per una visita domiciliare; in base alla storia e all'esame obiettivo (ronchi diffusi all'ascoltazione del torace) diagnostica una bronchite. Nei giorni precedenti il medico aveva consigliato a Paolo di usare ketoprofene per bocca e mucolitici, ma dopo la visita decide di iniziare una terapia antibiotica.

Prescrive al paziente ceftriaxone, 1 grammo per via intramuscolare al giorno, per almeno 4-5 giorni. Paolo era già stato trattato, in occasione di precedenti bronchiti, con lo stesso farmaco con buoni risultati.

Dopo circa 15 minuti dalla prima iniezione Paolo però comincia a notare un eritema diffuso su tutto il corpo e a lamentare una forte dispnea, con sensazione di mancamento e sudorazione profusa. La moglie di Paolo chiama immediatamente il 118. Nel frattempo Paolo perde i sensi, ha un respiro rantolante e una pressione arteriosa imprevedibile. Il medico accorso si rende conto di trovarsi davanti a un episodio anafilattico da reazione ad antibiotico betalattamico (come il ceftriaxone appunto) e, quindi, somministra prontamente a Paolo 1 mg di adrenalina sottocute, seguito da 500 mg di idrocortisone in vena. La risposta alla terapia è quasi istantanea: dopo pochi minuti la pressione arteriosa torna a essere misurabile, con una massima di 80 mmHg che sale poi a 120 mmHg; riprende lo stato di coscienza, la dispnea migliora per poi sparire. Nonostante stia meglio, Paolo viene comunque accompagnato in ospedale per prudenza e dimesso dopo poche ore di osservazione in Pronto soccorso. Nei

IN CASO DI SHOCK: ADRENALINA, ANTISTAMINICI E CORTISONE

giorni seguenti viene iniziata una nuova terapia antibiotica con un macrolide per bocca, senza avere reazioni e con la progressiva scomparsa della febbre e della sintomatologia respiratoria.

Che cosa dice la letteratura

Lo shock anafilattico è una delle reazioni allergiche più gravi e può essere indotto da molti farmaci. Al primo posto si trovano da anni i derivati della penicillina, cioè gli antibiotici che possiedono l'anello betalattamico.

Tutti i derivati della penicillina possono indurre l'allergia, che solitamente è IgE mediata; in particolare, le cefalosporine hanno reazioni crociate con le penicilline nel 10-15% dei casi.

La sintomatologia dello shock anafilattico è tumultuosa e grave; si può manifestare nel giro di pochi minuti dalla somministrazione del farmaco e, se

non si interviene immediatamente con una terapia, può determinare la morte del paziente per collasso cardiaco, ipotensione e dispnea grave. La terapia prevede la somministrazione di adrenalina (1 mg sottocute o, nei casi più gravi, anche per via endovenosa) accompagnata dalla somministrazione parenterale di antistaminici e cortisonici. E' inoltre utile idratare il paziente per compensare l'ipovolemia indotta dall'aumento della permeabilità capillare.

Non sono ancora disponibili di routine test specifici per predire la sensibilità alle cefalosporine, anche se alcune sperimentazioni sembrano dare risultati incoraggianti in tal senso.¹

Il commento

Se non fosse perché Paolo ha rischiato di morire, questo caso clinico sembrerebbe banale. Ma non è banale il

NOTA AIFA 55

La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso extraospedaliero è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intraddominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari;
- trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi.

PRINCIPI ATTIVI:

cefamandolo, cefonicid, ceftazolidime, cefurossime, cefmetazolo, cefotetan, cefoxitina, cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, ceftazidime, ceftizoxima, ceftriaxone, cefepime, mezlocillina, piperacillina, ampicillina + sulbactam, piperacillina + tazobactam, ticarcillina + acido clavulanico, amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina

anafilattico evitabile

fatto che questa storia si ripeta con grande frequenza in Italia in seguito a un uso estremamente diffuso e non appropriato del ceftriaxone nella medicina di base (vedi dati italiani a pagina 8 di questo stesso numero).

Anche una recente revisione della Rete nazionale di farmacovigilanza sottolinea tra i casi fatali quelli da reazione avversa a ceftriaxone.²

Prima di prescrivere il ceftriaxone a un paziente occorre ricordare che le indicazioni sono chiare e restrittive.

Il farmaco:

- è di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da batteri Gram negativi "difficili" o da flora mista con presenza di Gram negativi resistenti ai più comuni antibiotici;
- in particolare trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi;
- è indicato nella profilassi delle infezioni chirurgiche.

Inoltre, non bisogna dimenticare che il ceftriaxone è soggetto alla nota AIFA 55, che limita l'uso degli antibiotici iniettabili alle seguenti condizioni:

- trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intraddominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari;
- trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi.

Il ceftriaxone è quindi un antibiotico che andrebbe riservato, come tutti gli altri della nota 55, a pazienti e patologie ben selezionate e particolarmente gravi. In Italia però non sembra che sia così. L'utilizzo del ceftriaxone nella medicina generale è continuato a crescere, passando dai 9 milioni di confezioni del 2001 agli oltre 16 milioni del 2008.

TRA LE REGIONI CI SONO DIFFERENZE D'USO INSPIEGABILI E INGIUSTIFICATE

Inoltre, le differenze di uso tra le varie regioni italiane sono clamorose, con differenze, in proporzione alla popolazione, di 20 volte tra le regioni che ne usano di più e quelle che ne usano di meno.

Una revisione delle segnalazioni

siciliane ha per esempio mostrato un alto livello di inappropriatezza nella prescrizione di questa cefalosporina nei casi segnalati.³

A tal proposito va sottolineato che dal punto di vista dello spettro antibatterico le cefalosporine di terza generazione, qual è il ceftriaxone, hanno una maggiore attività sui germi Gram negativi rispetto alle penicilline, ma una minore efficacia sui germi Gram positivi. Tutto ciò deve essere valutato alla luce del fatto che negli ultimi anni si è assistito a una recrudescenza delle infezioni da Gram positivi, soprattutto dello stafilococco aureo.

Nella prescrizione di un farmaco va sempre tenuto conto del rapporto tra i benefici attesi e il rischio, inevitabile, della somministrazione. Utilizzare una cefalosporina di terza generazione per via iniettiva quando potrebbero essere sufficienti altri antibiotici a largo spettro per via orale vuol dire esporre il paziente a un rischio non giustificato di reazione allergica grave (che è solitamente più grave con la somministrazione parenterale) e, soprattutto, favorire la creazione di resistenze batteriche senza ragione.

BIBLIOGRAFIA

1. Romano A, Gaeta F, et al. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008;122:521-7.
2. Leone R, Sottosanti L, et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf* 2008;31:703-13.
3. Polimeni G, Salvo F, et al. Adverse reactions induced by NSAIDs and antibacterials: analysis of spontaneous reports from the Sicilian regional database. *Drug Saf* 2006;29:449-59.

Bevacizumab e disturbi psichiatrici

COME SI E' SCOPERTO

In base a dati derivanti dalla segnalazione spontanea, sono riportate molto raramente reazioni avverse psichiatriche in corso di trattamento con bevacizumab, mentre l'associazione con l'insorgenza di disturbi neurologici è emersa sia durante gli studi clinici pre registrazione sia dopo l'immissione in commercio.

In uno studio effettuato su 772 donne con carcinoma metastatico della mammella è comparsa una neuropatia sensitiva nel 24% delle pazienti trattate con bevacizumab in associazione a paclitaxel rispetto al 17,5% di quelle trattate con paclitaxel in monoterapia.¹ Durante gli studi clinici è stata anche segnalata, con un'incidenza inferiore allo 0,1%, la comparsa di sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS), una condizione che può presentarsi con cefalea, convulsioni, letargia, confusione, cecità e altri sintomi neurologici. Tale associazione è stata descritta successivamente in alcuni *case report*.²

I DATI SUCCESSIVI

A oggi mancano dati consistenti sull'associazione tra bevacizumab ed effetti avversi psichiatrici. Recentemente è stato pubblicato un caso di amnesia globale transitoria in un paziente di 71 anni sottoposto a iniezione intravitreale di bevacizumab.³ Gli autori hanno ipotizzato che una vasocostrizione a livello cerebrale indotta dal farmaco possa aver contribuito all'evento avverso.

PERCHE' ACCADE

Studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato che il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF, che viene inibito dal bevacizumab), inizialmente considerato specifico per le cellule endoteliali, può esercitare anche un'attività diretta su diversi tipi di neuroni e cellule gliali, stimolandone la crescita e favorendo la rigenerazione assonale.⁴ Alterazioni morfologiche dell'ippocampo sono state implicate in patologie psichiatriche, quali depressione, schizofrenia e demenza. In base a studi sull'animale è stato proposto un ruolo del VEGF nelle modificazioni neuronali indotte dall'ambiente a livello dell'ippocampo, con effetti sulla neurogenesi e sui processi cognitivi e mnemonici. Tali effetti sulla morfologia dell'ippocampo sono stati recentemente osservati anche nell'uomo.⁵ In pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica è stata, inoltre, dimostrata una disregolazione della sintesi e del rilascio di VEGF, basale e in risposta a stimoli induttori quali l'ipossia.⁶

Sulla base di queste osservazioni, si possono ipotizzare effetti psichiatrici attribuibili a un'attività diretta degli inibitori del VEGF sul sistema nervoso centrale, non riconducibili a ipertensione o ad altri effetti vascolari.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Dall'analisi delle segnalazioni pervenute alla Rete nazionale di farmacovigilanza nel corso del 2008 sono emersi due casi di effetti avversi psichiatrici correlati alla somministrazione di bevacizumab in associazione a cisplatino ed etoposide nel trattamento del carcinoma polmonare metastatico. Il primo caso riguarda un uomo di 68 anni che ha sviluppato una perdita progressiva della memoria e una areattività psicomotoria 11 giorni dopo il quinto ciclo di bevacizumab (485 mg per via endovenosa). Nel secondo caso si sono presentate manifestazioni cliniche molto simili, in una donna di 72 anni, tre giorni dopo la somministrazione del quinto ciclo di bevacizumab (370 mg per via endovenosa). Nonostante la sospensione della chemio-

Farmaco e reazione avversa

Il bevacizumab è stato il primo anticorpo monoclonale capace di bloccare il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) a essere approvato in numerosi Paesi per la terapia antitumorale. Impedendo il legame del VEGF ai suoi recettori, posti sulla superficie delle cellule endoteliali, riduce la vascolarizzazione della massa tumorale, arrestandone la crescita. E' autorizzato in Italia per il trattamento di prima linea di vari tipi di carcinoma avanzato metastatico (colon-retto, mammella, polmone e rene) in associazione ad altri chemioterapici.

Studi recenti hanno dimostrato un'attività neurotrofica diretta del VEGF e un suo coinvolgimento nelle funzioni cognitive.

In letteratura sono attualmente disponibili prove di disturbi neurologici, quali la leucoencefalopatia posteriore reversibile, ma non di disturbi psichiatrici correlati alla somministrazione di bevacizumab.

BIBLIOGRAFIA

1. Micromedex®, ultimo accesso in data 29/06/2009.
2. Glusker P, Recht L, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006;354:980-2.
3. Byeon S, Kwon O, et al. Transient global amnesia following intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2008;10.1111/a.1755-3768.2008.01216.x.
4. Carmeliet P, Stenkebaum E. Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2002;39-53.
5. Blumberg H, Wang F, et al. Influence of vascular endothelial growth factor variation on human hippocampus morphology. *Biol Psychiatry* 2008;64:901-3.
6. Moreau C, Devos D, et al. Paradoxical response of VEGF expression to hypoxia in CSF of patients with ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:255-7.

terapia e l'inizio di un trattamento con farmaci antidepressivi, al momento delle segnalazioni le condizioni cliniche dei pazienti non apparivano migliorate. In entrambi i pazienti TC e RM cerebrali non hanno rilevato lesioni metastatiche o edemi riconducibili a una RPLS, che avrebbero potuto spiegare la sintomatologia osservata.

COME COMPORTARSI

I medici dovrebbero porre attenzione all'insorgenza o all'esacerbazione di patologie psichiatriche in pazienti sottoposti a trattamento con bevacizumab o con altri inibitori del VEGF. Si ricorda che il bevacizumab è presente nella lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, per i quali devono essere segnalate tutte le sospette reazioni avverse.

Idrossiclorochina e riduzione dell'udito

COME SI È SCOPERTO

L'ototossicità è una reazione avversa associata all'uso di molti farmaci. Può interessare le strutture dell'orecchio interno, in particolare l'apparato cocleare e l'apparato vestibolare. Tali alterazioni possono manifestarsi separatamente o in associazione, svilupparsi improvvisamente o gradualmente ed essere reversibili o permanenti.

Per quanto concerne l'idrossiclorochina, la principale conseguenza clinica del danno a carico dell'orecchio interno è l'ipoacusia, che è una reazione avversa nota, riportata nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), così come nella letteratura scientifica. I primi *case report* pubblicati in letteratura sull'ototossicità secondaria all'impiego di idrossiclorochina risalgono ad almeno una decina di anni fa. In particolare, sono stati descritti due casi di perdita dell'udito di tipo neurosensoriale in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico in terapia da diversi anni con il farmaco.¹

I DATI SUCCESSIVI

Da una attenta analisi della letteratura sono emersi altri *case report* pubblicati successivamente su reazioni avverse da idrossiclorochina che riguardano il sistema nervoso centrale: vertigini, acufeni, ipoacusia, perdita dell'udito irreversibile.^{2,3} Tuttavia, poiché non ci sono studi clinici specifici, è difficile stabilire una correlazione certa di tipo causa-effetto.

PERCHÉ ACCADE

Non è stato ancora chiarito il meccanismo patogenetico che sta alla base di tali reazioni avverse. Alcune ipotesi attribuiscono il danno cocleare a una predisposizione geneticamente determinata. Inoltre il cinchonismo, la manifestazione clinica dell'intossicazione da chinino, potrebbe essere associato anche a composti chimicamente simili come l'idrossiclorochina.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nel corso del 2008 sono stati segnalati alla Rete nazionale di farmacovigilanza due casi di ipoacusia insorti in seguito all'uso prolungato di idrossiclorochina: una donna di 43 anni e una di 67 anni. Il primo caso si è verificato dopo quasi

se da idrossiclorochina presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza trovano un riscontro insufficiente in letteratura scientifica. È pertanto opportuno monitorare la comparsa di tali reazioni avverse in maniera da raccogliere più informazioni possibili circa la potenziale relazione causale. Inoltre, prima di cominciare un trattamento con il farmaco andrebbe effettuato un esame audiometrico per valutare il livello di acusia. Un test di screening molto sensibile per individuare precocemente le manifestazioni di danno cocleare causato da farmaci come la clorochina e l'idrossiclorochina sembra essere la rilevazione dei potenziali evocati uditivi del tronco encefalico (BAER).⁴

Farmaco e reazione avversa

L'idrossiclorochina è un antimalarico di sintesi, comunemente utilizzato in ambito reumatologico per il trattamento di malattie come l'artrite reumatoide e le connettiviti sistemiche;⁵ in corso di artrite reumatoide la sua efficacia è stata dimostrata sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci in grado di modificare l'andamento della malattia come il metotrexato, la ciclosporina e la sulfasalazina.

Il farmaco trova anche indicazione nel lupus eritematoso discoide e disseminato.⁶ Oltre alla ben nota tossicità retinica, il trattamento con idrossiclorochina è stato associato a potenziale ototossicità. Il danno da idrossiclorochina si manifesta con un'ipoacusia neurosensoriale prevalente alle alte frequenze del campo uditivo, preceduta e associata alla comparsa di acufeni. L'acufene da idrossiclorochina, come l'ipoacusia, è spesso strettamente legato alla dose e alla quantità di farmaco assunta nel tempo e può, nella maggior parte dei casi, regredire con la sospensione del trattamento.

due anni di trattamento con il farmaco, il secondo dopo quattro anni di terapia.

COME COMPORTARSI

Le due segnalazioni di reazioni avver-

BIBLIOGRAFIA

1. Johansen P, Gran J. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:472-4.
2. Coutinho M, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;11:62:53-7.
3. Seçkin U, Ozoran K. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:203-4.
4. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol* 2007;26:1809-10.
5. Rynes R. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:799-805.
6. Tsakonas E, Joseph L, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998;7:80-5.

GEL DI TESTOSTERONE E BAMBINI

Viene dalla Food and Drug Administration statunitense la segnalazione di possibili effetti avversi nei bambini che entrano in contatto accidentale con i gel al testosterone approvati anche in Italia per la terapia sostitutiva negli uomini con deficit dell'ormone. Il gel deve essere spalmato su spalle e braccia o sull'addome e poi la zona va tenuta coperta con abiti. Il contatto diretto tra pelle dell'adulto e pelle del bambino piccolo può portare a un assorbimento del principio attivo: l'FDA ha già ricevuto 8 segnalazioni in bambini dai 9 mesi ai 5 anni con sviluppo prematuro di peli pubici, ingrandimento dei genitali, aumento dell'età ossea, aumento della libido e comportamenti aggressivi.

Voelker R. Children's exposure to testosterone gel spurs FDA to order boxed label warning. *JAMA* 2009;301:2428.

Ceftriaxone: molte reazioni avverse per l'uso inappropriato

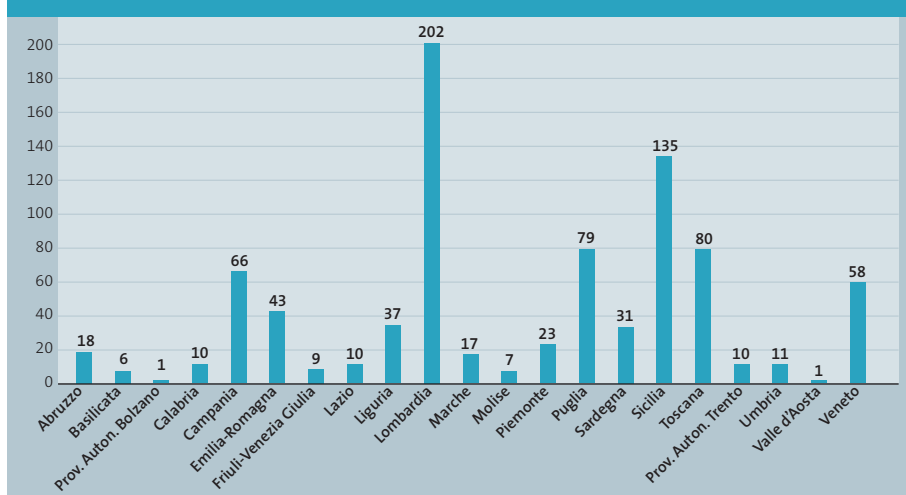
Le segnalazioni associate al ceftriaxone (al 30 giugno 2009) sono 1.374. Nella graduatoria per gravità di reazioni dei principi attivi più segnalati nel periodo 2001-2009 il ceftriaxone si pone al 14° posto. Dal 2001, anno d'istituzione della Rete nazionale di farmacovigilanza, al 30 giugno 2009 si sono registrate 855 segnalazioni (vedi grafico 1). L'andamento è stato più o meno costante dal 2001 al 2004 per poi crescere e raggiungere un picco nel 2007, che potrebbe essere nuovamente raggiunto quest'anno. Lombardia e Sicilia sono le regioni

segnalati, inoltre, casi di sindrome di Lyell (necrolisi tossica epidermica, 1,2% del totale) e di Stevens-Johnson (1,3% del totale), anche se spesso sono stati coinvolti altri medicinali. Sono stati segnalati alcuni casi di epatite, che rappresentano il 6% di tutte le reazioni gravi e il 4% dei decessi. Va sottolineata, infine, l'alta percentuale di reazioni avverse gravi (quasi il 53% del totale) che è molto più alta rispetto a quella generale nella Rete nazionale di farmacovigilanza (circa 28%).

Commento

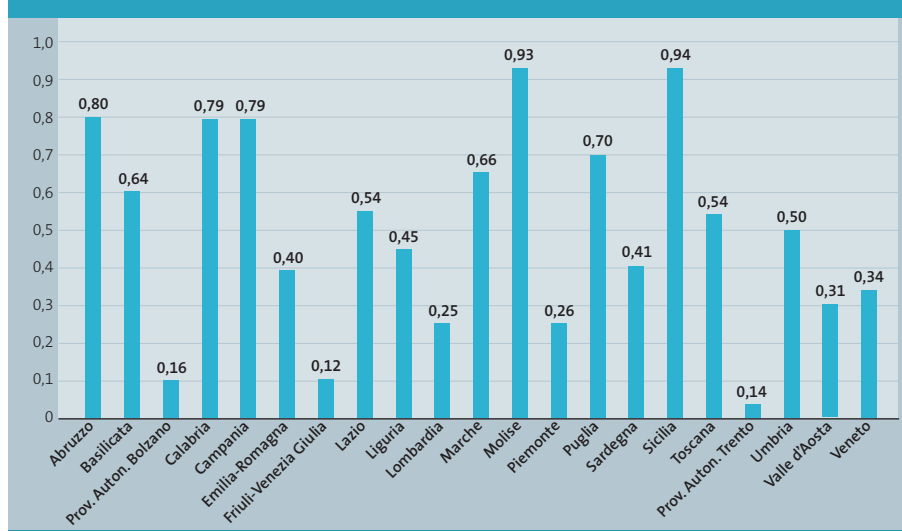
I dati di prescrizione/consumo mostrano un importante aumento dell'uso di ceftriaxone, con un aumento dal 2001 al 2008 di oltre il 75%. Un calcolo approssimativo permette di stimare tra 1,5 e 2 milioni le persone che annualmente vengono trattate con ceftriaxone, con una spiccata variabilità regionale (vedi grafico 2): i dati di consumo, standardizzati per la popolazione, sono infatti maggiori nelle regioni del Sud (l'uso in Sicilia è 20 volte maggiore della Provincia di Bolzano e 5 volte maggiore della Lombardia). Pertanto sia i consumi sia le segnalazioni di reazioni avverse sembrano indicare una quota d'uso inappropriato del medicinale, considerate le indicazioni e le modalità di dispensazione e la molteplicità di alternative terapeutiche.

GRAFICO 1 – SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE PER REGIONE (2001-2009)



con il più alto numero di segnalazioni, con un andamento quasi costante negli ultimi due anni. Quasi tutte le regioni nel 2009 hanno già confermato il numero di segnalazioni che avevano registrato nell'anno precedente. Per ciò che concerne il tipo di reazioni, il 60,6% di quelle raccolte tra il 2001 e il 30 giugno 2009 è riferibile a patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, il 16,2% a patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche e il 15,9% a disturbi a carico del sistema immunitario. Proprio sul sistema immunitario sono concentrati quasi un terzo dei decessi attribuiti a episodi anafilattici in pazienti con un'età variabile dagli 8 ai 93 anni. Queste reazioni anafilattiche non sono prevedibili, ma non è detto che non fossero in parte evitabili (vedi il caso clinico a pagina 4 di questo numero). Vanno

GRAFICO 2 – CONSUMO PER REGIONE (ANNO 2008) (in DDD/1.000 abitanti/die)



REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 3 - numero 13 - luglio 2009

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Fernanda Ferrazin, 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:

Annalisa Capuano, Paolo Porcelli, Simona Potenza, Marco Rossi, Massimo Tombesi, Centri regionali di farmacovigilanza di Campania 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.