

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

I farmaci per i bambini

Il Rapporto congiunto UNICEF-OMS *Essential medicines for children* dell'agosto 2006 affermava: "I bambini non sono piccoli adulti quando prendono un farmaco. Le modalità di assunzione, l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione dei farmaci nel bambino sono diversi da quelli dell'adulto. Questi fattori non sono costanti, ma variano con l'età. La maggioranza dei farmaci nel mondo non sono stati messi in commercio per essere somministrati ai bambini". Su questa linea, a livello nazionale e internazionale, si sta finalmente muovendo qualcosa, con una serie di provvedimenti legislativi e l'attivazione di iniziative volte a cancellare la disattenzione nei confronti dei farmaci per i bambini e che comprendono regolamenti e linee guida per la sperimentazione di farmaci nei bambini, per il miglioramento dell'accesso ai farmaci essenziali nella popolazione pediatrica, così come la pubblicazione della prima lista di farmaci essenziali a uso pediatrico e del documento tecnico OMS *Promoting safety of medicines for children*.

In Italia i rapporti annuali prodotti dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) e dal Progetto ARNO indicano che tre visite pediatriche ogni quattro si concludono con almeno due prescrizioni di farmaci e che la spesa di uno di questi è a carico della famiglia. È compito dell'AIFA, anche attraverso l'apposito gruppo di lavoro Farmaci e bambini costituito nel 2006, definire un programma condiviso con le regioni per il monitoraggio attento e costante dell'uso razionale dei farmaci nella popolazione pediatrica che favorisca i prodotti di documentata efficacia e sicurezza e minor costo. Infatti, troppo spesso (2-10% delle prescrizioni) l'uso dei farmaci nei bambini è associato a un rischio di reazioni avverse anche gravi che possono richiedere un accesso al pronto soccorso, un ricovero ospedaliero o il protrarsi della degenza. Alcune gravi reazioni avverse, seppur raramente, possono essere fatali, senza dimenticare che spesso la loro comparsa nella popolazione pediatrica è associata all'uso *off-label* dei farmaci. Proprio la valutazione dell'utilizzo *off-label* dei farmaci e delle segnalazioni delle reazioni avverse giunte alla Rete nazionale di farmacovigilanza sono due attività prioritarie del gruppo di lavoro dell'AIFA Farmaci e bambini. I risultati dei primi mesi di lavoro hanno portato alla pubblicazione di 3 note informative importanti per la popolazione pediatrica nel corso del 2007.

Complessivamente, si tratta di un approccio metodologico nuovo che prevede da parte dell'AIFA anche la programmazione di interventi educativi e formativi, partecipati e condivisi, per garantire la somministrazione di farmaci secondo i criteri di appropriatezza, di efficacia e sicurezza.

Maurizio Bonati

Laboratorio per la salute materno infantile
Istituto Mario Negri, Milano

I BAMBINI NON SONO PICCOLI ADULTI

OPINIONI

Medici e aziende

L'indipendenza dei medici dalle aziende farmaceutiche ha effetti anche sulla farmacovigilanza; per esempio, un atteggiamento non neutrale può portare ad adottare prematuramente nuovi trattamenti, esponendo i pazienti al rischio di eventi avversi non ancora identificati.

La partecipazione a un congresso pagato da un'azienda, l'invito a cena con altri colleghi, l'essere relatore (pagato) in un'iniziativa sponsorizzata possono modificare il comportamento prescrittivo di un medico o comunque rendere meno neutrale il suo atteggiamento? Secondo Eric Campbell, docente di politica sanitaria all'Harvard School of Medicine (*N Engl J Med* 2007;357:1 796 179-7), i medici negano con veemenza che queste situazioni abbiano effetti negativi sulla loro pratica, ma sono meno convinti di questo per quanto riguarda i loro colleghi.

L'argomento è sempre più di attualità, se la Boston University e il Boston Medical Center hanno annunciato che proibiranno ai loro clinici di accettare regali dalle aziende e bandiranno le cene pagate dall'industria, politica che è stata seguita anche dalla Yale University, dalla Stanford University e da molte altre. In più dal 2003 gli stati del Minnesota e del Vermont, seguiti da Maine, West Virginia, California e District of Columbia hanno imposto alle aziende di rendere pubbliche le spese sostenute a favore dei medici.

Questo perché numerosi studi hanno dimostrato che medici con forti legami con le aziende sono più inclini a prescrivere il farmaco griffato piuttosto del generico e che la disponibilità di campioni favorisce questo comportamento e stimola l'utilizzo fuori indicazione. D'altra parte, conclude Campbell, se queste relazioni non influenzassero il comportamento dei medici, le aziende non spenderebbero negli Stati Uniti 19 miliardi di dollari ogni anno per stabilire e rinforzare i legami con i medici.

Mauro Venegoni
AIFA

- 2 Il rapporto beneficio-rischio del rosiglitazone
- 4 Una neurite ottica iatrogena
- 6 Sindrome dolorosa da bifosfonati
- 7 Le reazioni avverse da farmaci in età pediatrica

REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA
SEMPRE AGGIORNATE NELLA
VERSIONE ON LINE DI REAZIONI.
BASTA ACCEDERE AL SITO
<http://aifa.progettoecce.it>
PER CONSULTARE LA NEWSLETTER
DI FARMACOVIGILANZA DELL'AIFA


Macroцитоси e anemia da sunitinib

OBIETTIVI Alcuni medici dell'Hôpital Pitié-Salpêtrière di Parigi, sulla scorta di una lettera inviata nel maggio scorso da una équipe dell'Ospedale cantonale di S. Gallo in Svizzera al *New England Journal of Medicine* per descrivere sei casi di macroцитоси in seguito al trattamento con sunitinib, un inibitore della tirosina chinasi approvato per il carcinoma renale in fase avanzata, hanno voluto analizzare la propria ricca casistica per vedere se fosse presente o meno tale reazione avversa.

METODI Nell'ambito di uno studio retrospettivo sono state valutate le cartelle cliniche di 40 pazienti con carcinoma del rene metastatico trattati da ottobre 2005 a marzo 2007 con sunitinib nell'Ospedale parigino, analizzando le eventuali anomalie eritrocitarie.

RISULTATI Tutti i pazienti (trattati con 50 mg di sunitinib al giorno) avevano un aumento del volume corpuscolare medio (MCV) rispetto a quello registrato prima della somministrazione del farmaco. In dieci di questi pazienti il valore dell'MCV era alterato, con una media di 105 micron cubici, ma con punte fino a 124. In cinque di questi pazienti (12,5% dei trattati) era presente una chiara anemia macrocitica, con livelli medi di emoglobina di 8,8 g/dl. Tutti i pazienti con macroцитоси avevano bassi livelli di cobalamina (in media 112 pmol/l rispetto a un valore normale >133 pmol/l).

COMMENTO Non è chiaro il meccanismo con il quale l'inibitore della tirosina chinasi causa la macroцитоси. È indubbio, comunque, che sia mediato da una riduzione dei livelli di vitamina B12 che possono essere dovuti a varie cause legate a difetti nell'assorbimento o a deplezione delle sue riserve. Nell'attesa di chiarire il meccanismo occorre prestare attenzione in corso di terapia con sunitinib alla comparsa di un'eventuale macroцитоси: la riduzione della dose del farmaco sembra sufficiente per riportare i valori dell'MCV entro i limiti della norma.

 Billemont B, Izzedine H, et al. Macrocytosis due to treatment with sunitinib. *N Engl J Med* 2007;357:1351-2.

Bifosfonati sicuri ma con cautela

OBIETTIVI L'uso sempre più diffuso dei bifosfonati nella terapia dell'osteoporosi impone una maggior attenzione sulla sicurezza d'uso. Si sono occupati di riunire tutti i dati al riguardo tre reumatologi statunitensi.

METODI È stata condotta una ricerca della letteratura in PubMed nel novembre 2004. Tale ricerca è stata poi aggiornata a marzo 2005. I risultati emersi sono stati sintetizzati, ma non sono stati applicati né i criteri per una revisione sistematica né ipotizzata la possibilità di condurre una o più metanalisi.

RISULTATI La tollerabilità ai bifosfonati è buona a lungo termine. Ciò non significa che i farmaci non causino effetti avversi. Questi sono riconducibili a 4 tipologie: sintomi gastroenterici, tossicità renale, sindrome simil influenzale e osteonecrosi della mandibola.

Per quanto riguarda i sintomi gastroenterici, essi sono più frequenti con la somministrazione orale specie se eseguita senza rispettare le indicazioni (per esempio se si prende la terapia senza acqua o la si assume da sdraiati). Si tratta di possibili ulcere esofagee ed esofagiti erosive, anche se negli studi randomizzati tale evenienza non era più frequente che con il placebo.

La tossicità renale è tipica invece della via di somministrazione endovenosa, con casi di insufficienza renale più frequenti con i bifosfonati di prima generazione (etidronato) rispetto a quelli di ultima generazione (ibandronato).

La sindrome simil influenzale può insorgere indipendentemente dalla via di somministrazione ed è caratterizzata da affaticamento, febbre, brividi, mialgie e artralgie.

L'osteonecrosi della mandibola, infine, è una reazione avversa grave e ben descritta (*Reazioni* n. 1-2007:6 ha dedicato un'intera pagina all'argomento).

COMMENTO L'articolo di revisione pubblicato sui bifosfonati sembra definire un buon profilo beneficio-rischio per questi farmaci. Occorre sempre prestare attenzione visto l'ampio uso di questi farmaci. In particolare la revisione limita i dati al 2005 e nel corso degli ultimi anni nuove segnalazioni di reazioni avverse sono emerse, come il rischio di fibrillazione atriale nel caso di uso annuale di bifosfonati per via endovenosa (vedi *ReA online* n. 6, 9 maggio 2007).

 Strampel W, Emkey R, et al. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf* 2007;30:755-63.

Il rapporto beneficio-rischio del

OBIETTIVI Dopo l'allarme lanciato dalla revisione sistematica del maggio 2007 sull'aumento di rischio di eventi cardiovascolari e di morte nei soggetti diabetici trattati con rosiglitazone (vedi *ReA online* n. 8, 28 maggio 2007) era importante stabilire il rapporto beneficio-rischio del farmaco e soprattutto chiarire se l'aumento degli eventi cardiovascolari si associava a un incremento della mortalità o meno. Tre medici della Wake Forest University nel North Carolina e della University of East Anglia, in Inghilterra, hanno condotto a questo fine una metanalisi.

METODI Cercando in Medline, negli archivi dell'azienda produttrice del farmaco e della FDA, i ricercatori hanno identificato gli studi randomizzati, le revisioni sistematiche

I farmaci che colorano lo smalto dei denti

OBIETTIVI La rivista *Prescrire* ha concentrato la propria attenzione sul problema spesso trascurato della colorazione dentale causata dall'uso di farmaci.

METODI È stata condotta un'analisi non sistematica della letteratura pubblicata sull'argomento, usando come fonte di riferimento principale il Martindale (*The complete drug reference 2007*).

RISULTATI Occorre distinguere tra colorazioni intrinseche e colorazioni estrinseche del dente. Le prime, non reversibili, si verificano solo nei neonati e nei bambini nei quali la colorazione non è sulla superficie dello smalto ma è intrinseca allo smalto stesso. Sono sostanzialmente due i farmaci in gioco: il fluoro e le tetracicline. In caso di uso di fluoro in quantità eccessive (il rischio di fluorosi compare sopra i 2 mg di fluoro al giorno) rispetto a quelle raccomandate per la prevenzione della carie nei bambini, si ha la comparsa all'inizio di linee bianche orizzontali, parallele sul dente e quindi chiazze biancastre sempre più ampie, con possibile erosione e perdita di sostanza. Per quanto riguarda le tetracicline esse si fissano invece al dente in sviluppo e danno una colorazione brunastra.

Le colorazioni estrinseche, quasi sempre reversibili, sono dovute per lo più all'uso di sciacqui dentali a base di clorexidina (che possono dare una colorazione brunastra), all'uso di supplementi di ferro per bocca (con colorazione nera) e trattamenti con minociclina (con colorazione grigio-Blu, in questo caso di solito non reversibile).

COMMENTO In caso di colorazione anomala dei denti occorre subito pensare a una possibile causa iatrogena. Per le colorazioni intrinseche l'obiettivo è la prevenzione in quanto sono irreversibili: bisogna usare il fluoro solo a dosaggi e tempi corretti, non usare mai le tetracicline in donne gravide, durante l'allattamento o

nei bambini sotto gli otto anni. Per le colorazioni estrinseche invece il consiglio è di procedere a una ripetuta e corretta pulizia dei denti, ricorrendo al *détartrage* qualora le colorazioni non vengano eliminate con la semplice spazzolatura.

 Anonimo. Colorations dentaires d'origines médicamenteuse. *Prescrire* 2007;27:673.

Metformina nei diabetici con scompenso

OBIETTIVI Vista la prognosi non favorevole dei soggetti diabetici con scompenso cardiaco, un gruppo di medici dell'Università di Alberta in Canada ha analizzato la letteratura per stabilire quale sia il trattamento ideale per controllare la glicemia nei pazienti che hanno un'insufficienza cardiaca, concentrando l'attenzione su due esiti: la mortalità da tutte le cause e il numero dei ricoveri ospedalieri.

METODI È stata condotta una revisione sistematica con le relative metanalisi qualora l'eterogeneità degli studi non fosse troppo marcata.

RISULTATI Sono stati inclusi nella revisione otto studi, che hanno consentito di raccogliere informazioni importanti su insulina, metformina e tiazolidinedioni. In particolare, in tre dei quattro studi sull'insulina il farmaco si associava a un aumento della mortalità per tutte le cause (odds ratio 1,25, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,51); nei quattro studi sui tiazolidinedioni si osservava una riduzione della mortalità da tutte le cause (odds ratio cumulativo 0,83, limiti di confidenza al 95% da 0,71 a 0,97) ma un aumento del rischio di ricoveri ospedalieri (odds ratio cumulativo 1,13, limiti di confidenza da 1,04 a 1,22); in due studi su tre sulla metformina emergeva una riduzione della mortalità da tutte le cause (odds ratio 0,86, limiti di confidenza al 95% da 0,78 a 0,97) rispetto agli altri antidiabetici e all'insulina e nessun aumento dei ricoveri ospedalieri. I dati relativi alle sulfoniluree giungevano invece a risultati contrastanti e quindi non attendibili.

COMMENTO L'uso dei farmaci per il controllo del diabete nei soggetti con scompenso cardiaco è fondamentale, ma ci sono grandi differenze fra i diversi trattamenti. Dalla revisione emerge che l'unico antidiabetico che non è associato a importanti effetti avversi nei soggetti scompensati è la metformina di cui si consiglia quindi l'uso in tale condizione. Per quanto riguarda i tiazolidinedioni, occorre tenere anche presenti i dati preoccupanti emersi in altri trial (vedi l'articolo sotto) che riguardano il rosiglitazone ma non il pioglitazone.


 Eurich D, McAlister F, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *Brit Med J* 2007;doi:10.1136/bmj.39314.620174.80.

rosiglitazone

che e le metanalisi pubblicate sull'argomento fino a maggio 2007, concentrandosi solo sugli studi di lunga durata, per valutare il rischio relativo di infarto del miocardio, scompenso cardiaco e morte.

RISULTATI In totale sono stati raccolti dati su 14.291 pazienti, 6.421 trattati con il farmaco e 7.870 con una terapia di controllo. Il rosiglitazone aumentava significativamente il rischio di infarto del miocardio (rischio relativo 1,42, limiti di confidenza al 95% da 1,06 a 1,91, $p=0,02$) e ancor più di scompenso cardiaco (rischio relativo 2,09, limiti di confidenza al 95% da 1,52 a 2,88, $p<0,001$) senza però un aumento significativo della mortalità cardiovascolare (rischio relativo 0,90, limiti di confidenza al 95% da 0,63 a 1,26, $p=0,53$).

COMMENTO L'uso del rosiglitazone per almeno 12 mesi si associa a un aumento del rischio cardiovascolare. L'EMA stessa ha recentemente pubblicato (vedi *ReA online* n. 18, 22 ottobre 2007) la sua posizione riguardo al rapporto beneficio-rischio del farmaco che rimarrebbe positivo, ma ha imposto all'azienda produttrice di modificare gli stampati del rosiglitazone indicando l'aumento del rischio cardiovascolare. Resta da spiegare la discrepanza tra i dati della precedente revisione, che indicavano anche un aumento, pur non significativo, della mortalità cardiovascolare e quelli di quest'ultima metanalisi.

 Singh S, Loke Y, et al. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-95.

In questa rubrica vengono presentati 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 Immacolata Pagano
e Laura Sottosanti

Un improvviso

La storia

Carla, 53 anni, da una decina di anni soffre di colite ulcerosa cronicamente attiva. Dal momento che la patologia non rispondeva al trattamento con le terapie convenzionali (mesalazina, prednisone e azatioprina), nel settembre 2006 la donna era stata sottoposta a una terapia con metotrexato e infliximab al dosaggio di 5 mg/kg per via endovenosa secondo lo schema posologico previsto per il farmaco: settimane 0, 2, 6 e, in seguito, a intervalli di 8 settimane. Dopo un mese di trattamento l'azatioprina, in un primo tempo sospesa, veniva ripresa al dosaggio di 2 mg/kg per bocca. La terapia dava buoni risultati, con miglioramento della sintomatologia.

Dopo pochi mesi, Carla si era recata dal proprio medico lamentando disturbi del campo visivo, con offuscamento dell'immagine e riduzione della percezione della luminosità, accompagnati da dolore all'occhio sinistro soprattutto al movimento bulbare. La situazione era peggiorata progressivamente tanto che la paziente era stata sottoposta a visita oculistica, esame del campo visivo, fluorangiografia e risonanza magnetica dell'encefalo con gadolinio. I risultati di tali indagini portano alla diagnosi di neurite ottica retrobulbare. A causa della gravità della reazione avversa insorta, veniva sospesa la terapia con infliximab e azatioprina e si iniziava un trattamento con metilprednisolone per la neurite, somministrato dapprima per bocca, successivamente per via endovenosa e, infine, per via retrobulbare. Dopo circa due mesi si osservava un miglioramento della situazione, con recupero di 4/10 della vista. Il miglioramento è continuato nel tempo fino a oggi, tanto che la paziente ora ha recuperato 9/10 di vista.

Che cosa dice la letteratura

La neurite ottica insieme con la sclerosi multipla, la mielite trasversa e la sindrome di Guillain-Barré, rientra tra le malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale che possono associarsi all'uso degli inibitori del TNF alfa come l'infliximab, l'etanercept e l'adalimumab.¹

In una revisione condotta sui dati dell'Adverse Events Reporting System Database dell'FDA nel 2001 sono stati

identificati 19 casi di malattie demielinizzanti, 17 dei quali associati all'uso di etanercept e due all'impiego di infliximab.² Otto di questi casi presentavano disturbi secondari a una neurite ottica. Tutti i casi sono andati incontro a risoluzione parziale o completa dopo la sospensione del trattamento. In un solo paziente, casualmente, è stata segnalata la ricomparsa dei disturbi risomministrando il farmaco.

In una revisione su malattie autoimmuni e manifestazioni muscolo-scheletriche degli agenti biologici (di cui fanno parte gli inibitori del TNF alfa) sono stati riportati i dati in possesso dell'FDA all'agosto 2002 e relativi alle reazioni avverse associate all'uso di infliximab: 63 segnalazioni riguardavano casi di demielinizzazione centrale, sindrome di

Guillain-Barré, neuropatia periferica, poliradiculoneuropatia e un caso di mielite trasversa.³

Uno studio retrospettivo britannico ha dimostrato che le malattie demielinizzanti si presentano più comunemente tra i pazienti con malattia infiammatoria intestinale.⁴ Nello studio, che ha coinvolto 7.988 soggetti con malattia di Crohn, 12.185 con colite ulcerosa e 80.666 controlli, l'incidenza di malattie demielinizzanti è risultata significativamente più alta nei pazienti rispetto ai controlli (per la malattia di Crohn odds ratio 1,5; per la colite ulcerosa odds ratio 1,8).

È stato infine riportato anche un caso di neurite ottica bilaterale in un paziente in trattamento con etanercept e isoniazide.⁵ Gli autori, usando l'algoritmo di Naranjo, hanno individuato una possibile correlazione tra la patologia ottica e l'associazione dei due farmaci.

In letteratura sono riportati inoltre rarissimi casi di malattia di Devic, una forma di neuromielite ottica, correlati all'uso di azatioprina in associazione con corticosteroidi.⁶

Il commento

La neurite ottica è una condizione infiammatoria demielinizzante del nervo ottico caratterizzata dal rapido sviluppo di un disturbo del *visus* nel corso di ore o giorni; di solito è monolaterale anche se, in alcuni casi, può essere bilaterale. In questo secondo caso gli occhi possono

FARMACI BIOLOGICI SOTTO OSSERVAZIONE

Come comportarsi nel caso in cui il paziente in terapia con un inibitore del TNF alfa sviluppi segni e sintomi di una malattia demielinizzante. Si ricorda comunque che va evitato l'uso di inibitori del TNF alfa nei soggetti con sclerosi multipla, e che va fatto con cautela nei soggetti con storia familiare di sclerosi multipla.²

1. INTERRUZIONE IMMEDIATA DELLA TERAPIA IN ATTESA DI ULTERIORI INDAGINI
2. ESAME NEUROLOGICO APPROFONDITO INCLUSO L'ESAME DEL FUNDUS OCULI PER IL PAPPILLEDEMA E LA NEURITE OTTICA
3. RISONANZA MAGNETICA DEL CERVELLO CON E SENZA GADOLINIO
4. PUNTURA LOMBARE PER STUDIO DEL LIQUIDO CEREBRO-SPINALE COMPRESA LA RICERCA DI BANDE OLIGOCLONALI E LIVELLI DI IGG
5. BIOPSIA CEREBRALE, UTILE PER UNA DIAGNOSI DIFFERENZIALE NEL CASO IN CUI LE INDAGINI NON SIANO STATE RISOLUTIVE O SI ABBAIA UNA RAPIDA PROGRESSIONE CLINICA O RADIOLOGICA
6. POTENZIALI EVOCATI VISIVI CHE, NEL CASO DI ALTERAZIONI DELLE GUAINE MIELINICHE A CAUSA DEL RITARDO DELLA CONDUZIONE NERVOSA, APPAIONO DI AMPIEZZA RIDOTTA E CON LATENZA AUMENTATA

calo di vista

essere interessati contemporaneamente o in sequenza. L'eziologia non è nota, ma si ipotizza che tale patologia possa essere causata da fattori infettivi, infiammatori, demielinizzanti, metabolici, tossici, nutrizionali, vascolari e anche ereditari.¹ Il quadro clinico è caratterizzato dalla rapida diminuzione del *visus* in un occhio (come se la vista venisse oscurata da un velo o da una nebbia). Vi può essere una diminuzione importante del *visus* in pochi giorni, ma non si raggiunge quasi mai la cecità. Nella neuropatia retrobulbare vi è spesso dolore ai movimenti dell'occhio o alla pressione sul globo oculare. Il disco ottico e la retina possono apparire normali ma, in alcuni pazienti, il disco è iperemico e rigonfio, con margini indistinti.

L'esame del campo visivo spesso rivela difetti centrali, ma possono anche essere presenti alterazioni centrocecali. La risonanza magnetica del cervello dovrebbe essere eseguita in tutti i casi di neurite ottica.

Il recupero del *visus* è comune e completo e la maggior parte dei pazienti ha una visione migliore di 5/10 nell'arco di un anno. Il recupero della vista è meno probabile nei pazienti che presentano fin dall'inizio una perdita grave del *visus*.⁷

Vi è una stretta correlazione tra la neurite ottica e la sclerosi multipla: circa il 50% dei pazienti con neurite ottica sviluppa entro 10-15 anni altri segni o sintomi compatibili con una diagnosi di sclerosi multipla.⁸⁻⁹ Uno studio condotto presso la Mayo Clinic di Rochester tra il 1994 e il 2000 su 1.274 soggetti con neurite ottica ha mostrato che i pazienti con una neurite ottica ingravescente hanno una maggiore probabilità di sviluppare in seguito una malattia demielinizzante generalizzata.¹⁰ Non tutti i pazienti comunque sviluppano una sclerosi multipla.

Sono stati descritti rari casi di nuova insorgenza o esacerbazione di malattie demielinizzanti in seguito al trattamento con gli inibitori del TNF

alfa. Tali farmaci sono usati per un numero sempre più ampio di malattie: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, morbo di Crohn. La relazione causale con tali farmaci biologici non è stata ancora chiarita. Si ipotizza che il TNF alfa svolga un ruolo significativo nella patogenesi della malattia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale, ma non è per nulla chiaro che cosa accade quando viene attivato o inibito. Per esempio è stato dimostrato, nella encefalomielite autoimmune indotta sperimentalmente nell'animale, che l'inibizione dell'attività del TNF alfa previene lo sviluppo di lesioni demielinizzanti nel sistema nervoso centrale. Tuttavia, sorprendentemente, gli inibitori del TNF alfa sono inefficaci nel trattamento della sclerosi multipla nell'uomo.¹

Nel caso di Carla, anche se i dati riportati in letteratura sono estremamente rari, non si può escludere che l'associazione di infliximab e azatioprina sia responsabile dell'insorgenza della neurite ottica. Di certo, nella terapia con gli inibitori del TNF alfa è bene fare sempre prima di iniziare il trattamento un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, procedendo a una valutazione neurologica adeguata dei pazienti che abbiano di partenza segni di una malattia demielinizzante del sistema nervoso e dei pazienti ad alto rischio di sviluppare una malattia demielinizzante.

BIBLIOGRAFIA

1. Simsek I, Erdem H, et al. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1255-8.
2. Mohan N, Edwards ET, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
3. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:96-100.
4. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;129:819-26.
5. Noguera-Pons R, Borrás-Blasco J, et al. Optic neuritis with concurrent etanercept and isoniazid therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:2131-5.
6. Mandler RN, Ahmed W, et al. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-20.
7. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673.
8. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273-80.
9. Frohman EM, Frohman TC, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:111-21.
10. Pirko I, Blauwet LK, et al. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol* 2004;61:1401-5.

Bifosfonati e sindrome dolorosa

SEGNALE: L'USO DI BIFOSFONATI, IN PARTICOLARE DI ALENDRONATO, POTREBBE ASSOCIARSI ALLA COMPARSA DI SINDROME DOLOROSA

COME SI È SCOPERTO

Risale al 2005 la segnalazione sulle pagine degli *Archives of Internal Medicine* di alcuni casi di dolore importante osseo, articolare e muscolare associato all'assunzione di alendronato e risedronato.¹ Il lavoro descriveva oltre cento segnalazioni ricevute dall'FDA relative a una sintomatologia denominata sindrome dolorosa, talvolta disabilitante, in pazienti trattati con alendronato per l'osteoporosi. La maggior parte di essi è guarita dopo la sospensione del farmaco. All'FDA erano pervenute segnalazioni simili per il risedronato, a suggerire un effetto di classe. Secondo gli autori, era probabile che tale sindrome fosse sottosegnata a causa della natura soggettiva del disturbo e del fatto che i medici tendono sovente ad attribuirlo all'osteoporosi stessa.

I DATI SUCCESSIVI

Nel giugno 2006 un editoriale pubblicato su *JAMA* pone l'accento sulla possibile insorgenza della sindrome dolorosa da bifosfonati somministrati per bocca.² Nel mese precedente sul sito dell'Agenzia regolatoria neozelandese per i farmaci era stato pubblicato una segnalazione di eventi avversi articolari e, in particolare, di sette casi gravi di sinovite da acido alendronico, tre dei quali ricomparsi dopo nuova somministrazione del farmaco.³

PERCHÉ ACCADE

L'eziologia della sindrome dolorosa rimane sconosciuta. In base a dati sperimentali, alcuni autori hanno sostenuto l'ipotesi secondo la quale gli

aminobifosfonati, incluso l'alendronato, potrebbero avere proprietà proinfiammatorie a causa dell'azione favorente il rilascio di citochine (interleuchina 1 beta, interleuchina 6, fattore di necrosi tumorale alfa) dai macrofagi.⁴

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

La Rete nazionale di farmacovigilanza ha raccolto dal 2001 a oggi numerose segnalazioni relative a reazioni avverse di tipo muscolo-scheletrico da bifosfonati.

Sono state analizzate 67 segnalazioni facenti riferimento a dolore osseo, articolare o muscolare diffuso. I report sono stati studiati singolarmente e definiti in base alla sintomatologia complessiva e alla sua gravità. Le 67 schede riguardano:

- dolore muscolo-scheletrico diffuso (35 casi);
- sindrome simil influenzale, caratterizzata da dolore associato ad astenia, malessere generale e febbre (18 casi);
- dolore muscolo-scheletrico associato ad altri sintomi di tipo gastrointestinale, allergico o neurologico (14 casi).

I 35 episodi di sindrome dolorosa sono stati suddivisi in base alla gravità: ospedalizzazione o invalidità/disabilità permanente in tre pazienti; gravità non definita in 12 casi e non gravi nei restanti 20 pazienti.

Le tre reazioni gravi si riferiscono tutte all'acido alendronico. In due casi sono stati eseguiti esami strumentali che escludevano altre potenziali cause della sintomatologia invalidante.

Per le schede definite non gravi è stata effettuata un'ulteriore valutazione della rilevanza clinica riferita dal segnalatore stesso. Sono stati riscontrati altri cinque casi di dolore articolare o muscolare con menzione di limitazione funzionale o gravità dei sintomi, di cui tre attribuiti ad acido alendronico e due ad acido neridronico.

COME COMPORTARSI

Bisogna sollecitare i pazienti a segnalare al proprio medico l'insorgenza

FARMACO E REAZIONE AVVERSA

I bifosfonati sono farmaci usati per la prevenzione di fratture patologiche in soggetti a rischio, o pazienti affetti da morbo di Paget, ipercalcemia neoplastica o metastasi ossee. Il segnale in questione è stato osservato soprattutto con i bifosfonati per bocca nel trattamento dell'osteoporosi, quali acido alendronico e acido risedronico. La sindrome dolorosa è caratterizzata da dolore grave diffuso, talvolta disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare. L'FDA sospetta che tale evento potrebbe essere molto più comune e con un'ampia varietà di manifestazioni, anche più lievi. Tale sintomatologia è descritta nella scheda tecnica dell'acido alendronico. Per gli altri bifosfonati, il dolore muscolo-scheletrico viene incluso tra gli effetti indesiderati ma senza ulteriori dettagli su gravità o caratteristiche dei sintomi. Sarebbero necessarie ulteriori indagini per valutare la plausibilità della comparsa di sindrome dolorosa e la sua correlazione con i diversi bifosfonati.

di dolore (alle ossa, alle articolazioni o ai muscoli) a breve distanza dall'inizio della terapia con bifosfonati, evitando di interpretare questo come una manifestazione della malattia di base (osteoporosi). A fronte del sospetto di una sindrome dolorosa da bifosfonati, oltre a fare la segnalazione alla Rete nazionale di farmacovigilanza, è consigliabile la sospensione del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Wysowski DK, Chang J. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165:346-47.
2. Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 2006;295:2833-6.
3. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/alendinflam.htm>.
4. Gerster JH. Acute polyarthritides related to once-weekly alendronate in a woman with osteoporosis. *J Rheumatol* 2004;31:829-30.

SEGNALAZIONI ALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA DAL 2001 A OGGI

dolore muscolo-scheletrico diffuso	35
sindrome simil influenzale	18
dolore muscolo-scheletrico associato ad altri sintomi	14
totale	67

Deve aumentare la cultura della segnalazione in pediatria

Le reazioni avverse da farmaci in età pediatrica sono poco segnalate. Nella Rete nazionale di farmacovigilanza circa il 20% delle segnalazioni inserite nel 2007 riguarda i bambini anche se la maggior parte di esse è relativa ai vaccini. Tutto questo è dovuto allo specifico obbligo di segnalazione di tutte le tipologie di reazioni osservate con i vaccini e probabilmente a una maggiore sensibilizzazione al monitoraggio della sicurezza di tali prodotti.

Nel grafico 1 è riportato il numero delle segnalazioni totali e gravi per fasce d'età (≤ 18 anni) inserite fino al 22 ottobre 2007. Su un totale di 1.503 segnalazioni solo 443 sono relative ai farmaci. In particolare, le segnalazioni gravi rappresentano il 10% nel caso dei vaccini e il 29% per i farmaci con un andamento differente in relazione alla fascia di età.

Escludendo i vaccini e restringendo l'analisi alle reazioni gravi, i farmaci maggiormente segnalati nel 2007 riflettono spesso i consumi e confermano il quadro descritto in analisi precedenti.¹

Come si vede dal grafico 2 ci sono alcune categorie di farmaci più spesso implicate nelle segnalazioni; tra l'altro il totale dei farmaci supera quello delle schede ricevute in quanto in alcune di esse sono stati indicati due farmaci sospetti, mentre in altre il segnalatore ha riportato tre farmaci sospetti.

In ordine di frequenza sono stati segnalati anzitutto gli antibiotici, con reazioni avverse essenzialmente cutanee e di tipo allergico, con manifestazioni di ipersensibilità di intensità variabile fino alle reazioni gravi come lo shock anafilattico. In questa classe di farmaci, tra le formulazioni per bocca spiccano per numerosità le segnalazioni di cefaclor e amoxicillina (soprattutto in associazione con potassio clavulanato) mentre tra le forme iniettabili emergono quelle di ceftriaxone.

Dopo gli antibiotici, i farmaci più segnalati sono stati i farmaci del sistema nervoso centrale e gli antinfiammatori non steroidei. Nell'ambito dei farmaci neurologici le segnalazioni sono state sporadiche per le singole molecole, con reazioni più numerose (ma sempre limitate a qualche caso) per gli anticonvulsivanti (acido valproico e carbamazepina), gli anestetici e gli antipiretici. Nella maggioranza dei casi si è trattato di reazioni di gravità rilevante (per esempio la sindrome di Lyell).

Tra i farmaci antinfiammatori, spesso utilizzati per disturbi delle alte vie aeree o per febbre (in qualche caso anche in associazione ad altri antipiretici), le molecole più

coinvolte sono state l'ibuprofene seguito da ketoprofene sale di lisina e morniflumato/acido niflumico. Le reazioni descritte con gli antinfiammatori sono soprattutto edemi del labbro, ma anche della glottide, e sanguinamenti gastrointestinali (con 2 ulcere gastriche, una gastrite emorragica, ematemesi e melena).

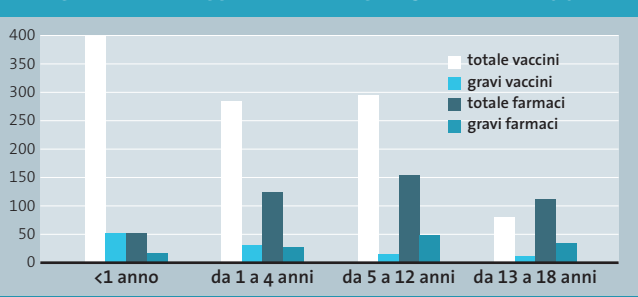
Il quarto gruppo di farmaci coinvolti per numerosità nelle segnalazioni pediatriche è costituito da quelli appartenenti all'apparato gastrointestinale e metabolismo.

Nella maggior parte dei casi sono molecole usate contro il vomito come domperidone e metoclopramide (anche se quest'ultima è controindicata nei minori dei 16 anni) con reazioni avverse neurologiche di tipo extrapiramidale (distonia, ipertonia, sindrome extrapiramidale eccetera).

Anche farmaci della classe

ATC H (preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali) sono stati segnalati nel 2007; in particolare, sono state inserite cinque segnalazioni di reazioni avverse da somatotropina.

1. NUMERO DI SEGNALAZIONI PEDIATRICHE TOTALI E GRAVI PER VACCINI E FARMACI INSERITE NEL 2007



2. CLASSE ATC DEI FARMACI SOSPETTATI DI REAZIONI AVVERSE PEDIATRICHE (1 GENNAIO - 22 OTTOBRE 2007)



- J Antimicrobici
- N Sistema nervoso
- M Muscoloscheletrico
- A Gastrointestinale e metabolismo
- H Ormoni
- R Respiratorio
- L Antineoplastici e immunomodulatori
- B Sangue
- V Vari
- C Cardiovascolare
- G Genito-urinario
- P Antiparassitari e insetticidi
- S Organi di senso
- D Dermatologici

Per i farmaci di altre classi ATC, il numero di segnalazioni è stato talmente esiguo da non consentire un'analisi aggregata dei dati. È il caso di sei segnalazioni relative a farmaci dell'apparato respiratorio: montelukast, cetirizina, salbutamolo, diidrocodina, ambroxolo cloridrato e un decongestionante nasale contenente efedrina cloridrato e nafazolina. Quest'ultimo caso è relativo a una bambina di cinque mesi che ha presentato miosi e sonnolenza dopo un'unica somministrazione del decongestionante nasale alla fine di settembre 2007, nonostante il richiamo dell'AIFA sull'uso dei decongestionanti nasali nei bambini fatto in più occasioni e con diversi strumenti nel corso del 2007.

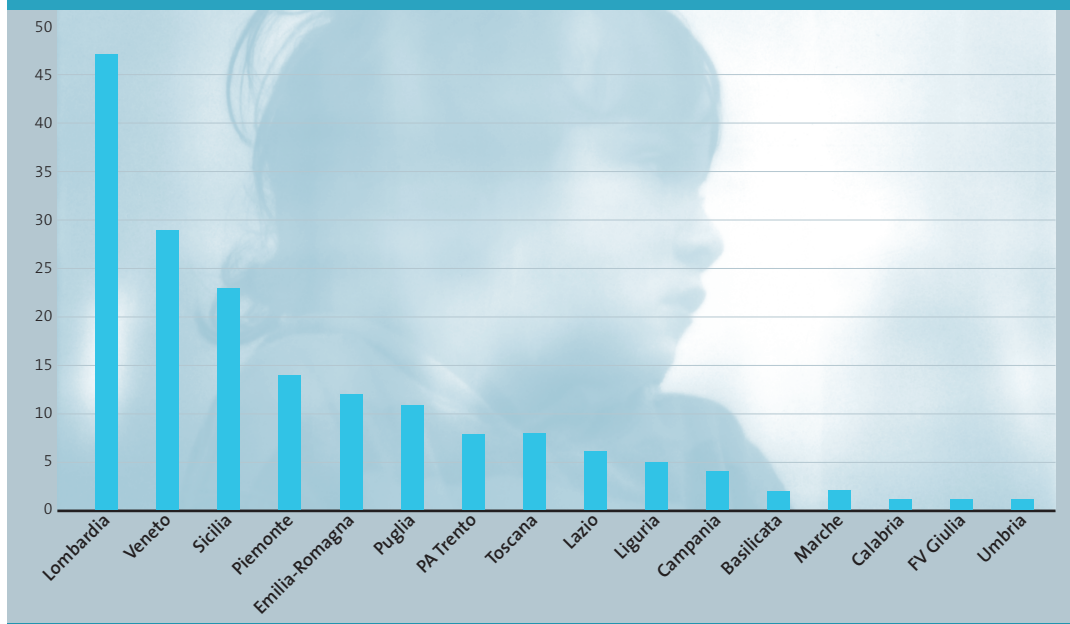
Tra le segnalazioni inserite quest'anno sono inclusi anche due casi di reazioni avverse insorte per errore di somministrazione. Il primo riguarda una bambina di un anno, ospedalizzata per la comparsa di agitazione, conati di vomito e sonnolenza dopo l'assunzione di 12 gocce di Methergin® (metilergometrina maleato). Al momento della segnalazione la reazione era migliorata. Il secondo caso è relativo a un bambino di 7 anni, ospedalizzato per disturbi

dell'andatura, sonnolenza e disturbi del linguaggio dopo assunzione di Seroquel® (200 mg), medicinale a base di quetiapina fumarato, indicato per il trattamento delle psicosi al posto di un medicinale per l'asma, il Montegen® pediatrico, contenente montelukast sodico. La reazione si è risolta completamente. Per quanto riguarda l'esito delle reazioni, è stata riportata la risoluzione completa nel 56% delle segnalazioni; nel 18% dei casi è stato dichiarato un miglioramento, nel 14,5% l'esito non era disponibile e nel 2,4% il paziente non era ancora guarito al momento della segnalazione. In sette casi, pari al 5,6%, l'esito è stato fatale.

Le reazioni avverse gravi segnalate nella Rete nazionale di farmacovigilanza nel 2007 sono state poco numerose; se si considera la fonte di provenienza, si osserva che solo una quota limitata arriva dai pediatri di libera scelta. Considerando complessivamente (vaccini inclusi) le segnalazioni relative ai pazienti minori di 18 anni inserite nel periodo gennaio-ottobre degli ultimi anni, si nota un calo progressivo della segnalazione dei pediatri a livello nazionale: si è passati dal 4,9% nel 2005 al 3,7% nel 2004 e attualmente si è attorno al 2,7%. Se si approfondisce l'analisi a livello regionale, appare evidente che in qualche regione, nei 10 mesi considerati del 2007, non è stata registrata neanche una segnalazione da parte dei pediatri di libera scelta (grafico 3).

Dall'analisi delle segnalazioni emerge che i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica sono carenti e spesso non deducibili dalle informazioni disponibili sulle reazioni avverse degli adulti. Alcune reazioni, infatti, si possono osservare solo nei bambini, per esempio per l'incompleta maturità di

3. NUMERO DI SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA PEDIATRI DI LIBERA SCELTA PER REGIONE INSORTE DAL 1 GENNAIO AL 19 OTTOBRE 2007



organi e apparati o per una maggiore suscettibilità a sviluppare alcune reazioni o per la peculiarità della reazione.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse sono fondamentali per la sicurezza dei bambini sottoposti a terapie farmacologiche, costituiscono un'opportunità di ampliamento delle conoscenze e nel contempo uno strumento di intervento. Dalla descrizione di un caso osservato possono derivare azioni a tutela dei bambini e si può evitare che le reazioni descritte si verifichino nuovamente.

Vale la pena ricordare che alcune azioni cautelative adottate negli ultimi tempi in ambito pediatrico hanno avuto origine proprio dalle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse riscontrate in bambini come nel caso del ritiro del vaccino Morupar®,² più recentemente nel caso dell'aggiornamento degli stampati e la nota informativa importante per il cefaclor,³ nel caso dell'introduzione della controindicazione all'uso nei bambini minori di 12 anni per i decongestionanti nasali⁴ e, infine, nel caso della raccomandazione sull'uso delle supposte di Peridon®.⁵

recentemente nel caso dell'aggiornamento degli stampati e la nota informativa importante per il cefaclor,³ nel caso dell'introduzione della controindicazione all'uso nei bambini minori di 12 anni per i decongestionanti nasali⁴ e, infine, nel caso della raccomandazione sull'uso delle supposte di Peridon®.⁵

BIBLIOGRAFIA

1. Anonimo. Sicurezza dei farmaci in pediatria. *BIF* 2006(5):205-9.
2. http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.49524.11589126728412186.pdf?id=111.379.1142515437149
3. http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.260278.117681332238ad81.pdf?id=111.260284.1176813322667
4. http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.119240.1189155877388b6be.pdf?id=111.119247.1189155877898
5. http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/section196d.html?target=&area_tematica=REGISTRAZIONE_FARMACO&ion_code=AIFA_RF_ATTUALITA&entity_id=111.118132.1188910804190

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 6 - novembre 2007

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

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

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto
Maurizio Bonati, Paola Cutroneo, Immacolata Pagano

Grafica: Chiara Gatelli, Simona De Marco

Editore: Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

Stampa: GECA - Cesano Boscone (Milano)

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 Milano n. 95 del 20/02/2007

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.