

Farmacovigilanza

La segnalazione delle sospette reazioni indesiderate
a farmaci nella provincia di Ferrara

Redazione a cura di:

Responsabili di Farmacovigilanza
Angela Benini – Rossella Carletti

Direttori di U.O.
Anna Campi – Paola Scanavacca

Con la collaborazione di:
**Marcella Barotto - Erica Bianchini - Anna Bin -
Sofia Castellani - Marcello Delfino - Preziosa Diana -
Daniela Fedele - Anna Marra – Maria Lucia Missere**



Si ringraziano i segnalatori di sospette reazioni indesiderate a farmaci (anno 2012)

Azienda USL di Ferrara

MEDICI DEI SERVIZI TERRITORIALI

Nedda Brunetti, Annalisa Califano, Massimo Cornale, Chiara Cuoghi, Anna Facchi, Claudio Filippini, Angela Garbini, Sandro Gallozzi, Anna Maria Mallia, Monica Mascellani, Giuliana Mengoli, Giulia Nappi, Rita Previato, Maria Redenta Vitelli.

SPECIALISTI LIBERO-PROFESSIONISTI

Paolo Verri.

MEDICI DEI PRESID OSPEDALIERI

Pierluigi Ballardini, Raffaele Brogna, Giancarlo Braga, Ricardo Antonio Calosso, Serena Cataldo, Germana Gotti, Laurenza Jannotti, Bruno Lenzi, Federica Lozzi, Guido Margutti, Vincenzo Maria Monda, Mario Pisano, Marco Tassinari.

MEDICI DI MEDICINA GENERALE

Andrea Antonioni, Marco Artioli, Stefano Bonora, Renato Capatti, Claudio Caravita, Carmela Careri, Giorgio Cavazzini, Antonio Fornasari, Jacopo Giuliani, Anna Lucia Maestri, Sandro Melloni, Mario Parmiani, Yosef Ran, Francesco Stranieri, Andrea Zamboni.

AZIENDE FARMACEUTICHE

Daniela Radula.

INFERMIERI

Raffaella Rettore.

FARMACISTI AUSL

Marcello Delfino.

CITTADINI

A. B., A. D., E. B., M.B, E.D, G. B., K. T. L.

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

MEDICI OSPEDALIERI E UNIVERSITARI

Pierluigi Morandi, Luisa Caniatti, Francesco Mascoli, Ilaria Carandina, Ferdinando Calzolari, Daniela Scapoli, Franco Tomasi, Elisa Fiumana, Monica Indelli, Roberta Capucci, Martina Maritati, Lucia Penna, Stefano Volpato, Silvia Bortolazzi, Giorgio Squarzoni, Caterina Cisno, Vincenzo Matarese, Ruggero Osnato, Adolfo Sebastiani, Marina Marzola, Fabrizio Ferrari, Francesca De Luca, Sarah Giacuzzo, Donatella Donati, Anna Cocurullo, Licia Ballerin, Maria Rosaria Ambrosio, Andrea Bergamini, Rossella Bertelli, Gabriella Borsetti, Paola Ruffoni, Lucetta Capra, Maria Ciccone, Maurizio Giacometti, Anastasio Grilli, Massimiliano Lanza, Roberto Melandri, Marcello Monesi, Alfredo Negri, Alessandra Santini, Elena Vitali.

FARMACISTI OSPEDALIERI

Maria Lucia Missere.

Indice

Introduzione	pag. 3
Analisi delle segnalazioni pervenute nell'anno 2012	pag. 6
I nostri progetti di Farmacovigilanza Attiva	pag. 15
Il caso clinico: news in tema di sicurezza dei farmaci nelle segnalazioni dei Professionisti Sanitari della provincia di Ferrara	pag. 20
- Un caso di carcinoma uroteliale da pioglitazone	pag. 21
- Un caso di eritrodisestesia palmo-plantare e sindrome edemigena correlati a docetaxel	pag. 23

Introduzione

Una premessa necessaria per la gestione del rischio da farmaci è la conoscenza, più completa e approfondita possibile, dei danni che un farmaco può causare anche in termini di frequenza e di gravità degli stessi. La nozione di "rischio calcolato" è stata introdotta affinché ci si possa meglio rendere conto di questo doppio aspetto tipo "Dr. Jeckyll e Mr. Hyde" dei nostri procedimenti terapeutici. Affinché questo rischio possa essere correttamente valutato, ed eventualmente corso, occorre conoscere con esattezza sia l'efficacia che la pericolosità di ogni farmaco impiegabile in un determinato caso clinico. E' noto che le sperimentazioni cliniche pre-marketing non sono in grado di fornire informazioni sufficienti sul profilo di sicurezza dei farmaci. Le sperimentazioni cliniche sono di durata limitata, coinvolgono un numero di soggetti insufficiente a individuare le reazioni avverse meno frequenti, raramente tengono conto del problema delle interazioni farmacologiche e soprattutto utilizzano criteri di inclusione ed esclusione che difficilmente portano a far coincidere la popolazione studiata con quella che poi effettivamente assumerà il farmaco. Quest'ultimo è probabilmente il problema più rilevante, unitamente alla carenza di sperimentazioni in età pediatrica e al mancato bilanciamento tra i sessi (non è infrequente assistere a sperimentazioni effettuate prevalentemente su maschi). Tutto ciò non fa che rafforzare la necessità di sorvegliare i farmaci dopo l'immissione in commercio. Poiché i metodi di valutazione dell'efficacia terapeutica, per esempio i "trial clinici", hanno fatto progressi considerevoli, è auspicabile applicare questi metodi su vasta scala per valutare i reali danni provocati dalle varie terapie, ma è ormai consolidato che il sistema della segnalazione spontanea dei Professionisti Sanitari rimane il punto di forza della Farmacovigilanza. Molte delle misure adottate dalle Agenzie Regolatorie (per esempio: restrizioni nell'utilizzo di un farmaco, ritiro dal commercio, introduzione di particolari precauzioni d'uso) hanno origine proprio dalla *segnalazione spontanea dei professionisti sanitari*.

Storicamente, la prima attività di Farmacovigilanza si può fare risalire all'istituzione nel Regno Unito, nel 1864, di una Commissione che sollecitava i medici a "segnalare" le morti correlate all'anestesia, entrata nella pratica medica a partire dal 1846. L'iniziativa era della rivista The Lancet e faceva seguito al "segnale di allarme" determinato dalla morte, nel 1848, di una ragazza di 15 anni, Hannah Greener, dopo anestesia con cloroformio attuata per un intervento di onicocriptosi. In seguito alla tragedia legata alla talidomide, agli inizi degli anni '60, avviene la spinta decisiva alla Farmacovigilanza. La segnalazione delle reazioni avverse a farmaci, da attività spontanea, non regolamentata, basata di fatto sulla pubblicazione di case-report nelle riviste scientifiche, diventa attività regolamentata, disciplinata da leggi, promossa e gestita dalle Autorità Sanitarie. La trasformazione avviene inizialmente negli USA nel 1962, subito dopo nel Regno Unito nel 1964, e progressivamente in tutti i Paesi del mondo, molti dei quali nel 1968 danno vita al programma di monitoraggio dell'OMS. In Italia la Farmacovigilanza parte in ritardo e trascorre del tempo prima che riesca a imporsi, vi è stato, infatti, uno scarso interesse in primo luogo da parte delle stesse autorità sanitarie e dei medici, pochi dei quali ne hanno compreso da subito le finalità e hanno dato fiducia al sistema. Così, nonostante i diversi provvedimenti legislativi, la Farmacovigilanza in Italia è rimasta a lungo lontana dai risultati ottenuti nei principali Paesi europei. La svolta avviene a partire dal 2001 con un radicale cambiamento: l'istituzione di un vero e proprio sistema di Farmacovigilanza tramite la *Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)*. In particolare, si individuano i Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie, si istituiscono Centri Regionali di Farmacovigilanza, si emanano linee-guida e si estende l'obbligo di segnalazione, tramite apposita scheda, a tutti gli operatori sanitari. La RNF permette di creare un sistema di collaborazione tra l'AIFA e i Responsabili di Farmacovigilanza aziendali che ha portato al miglioramento delle attività di Farmacovigilanza nel nostro Paese, dalla raccolta delle segnalazioni spontanee alle comunicazioni delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci. Questa rete di Farmacovigilanza tra istituzioni e professionisti sanitari può dare un contributo importantissimo per un uso più sicuro dei medicinali ed incidere positivamente sulla tutela della salute pubblica.

Per rafforzare ulteriormente il network della Farmacovigilanza, facilitare la condivisione delle informazioni sulla sicurezza e aumentare la possibilità di identificare in maniera precoce i segnali d'allarme, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha emanato *il Regolamento 1235/2010 e la Direttiva 2010/84* in fase di recepimento nel nostro Paese.

Il Regolamento UE 1235/10, adottato recentemente anche in Italia, pone ancora una volta in primo piano la salute pubblica, la trasparenza ma soprattutto il coinvolgimento del paziente.

Tra le novità si segnala una *sostanziale modifica alla definizione di reazione avversa a farmaco (ADR)*, imponendo, di fatto, anche la segnalazione dei danni conseguenti a errori nella terapia. È noto che una rilevante parte delle reazioni avverse a farmaci è prevenibile (secondo alcuni Autori oltre il 50%) e quindi diretta conseguenza di errori che avvengono durante il processo terapeutico farmacologico. Gli errori possono essere molteplici e avvenire a qualsiasi livello del processo, possono esserci errori nella fabbricazione e nel confezionamento dei farmaci, nella prescrizione (sia nella scelta della terapia sia nell'atto della scrittura), nella dispensazione/preparazione, nella somministrazione, nel monitoraggio, ecc.

Nell'ottica delle strategie per la prevenzione dell'errore, la nuova definizione di reazione avversa comprende non solo gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso autorizzato di un medicinale alle dosi riportate nella Scheda Tecnica, ma anche quelli conseguenti agli *errori terapeutici*, agli *usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio*, incluso il *sovradosaggio*, l'*uso improprio*, l'*abuso* del medicinale e quelli conseguenti all'*esposizione per motivi professionali*. Inoltre viene considerata effetto indesiderato anche *la mancanza di efficacia terapeutica* (pertanto anch'essa deve essere segnalata).

In questo contesto, il Regolamento UE 1235/10 sottolinea che è sufficiente ai fini della segnalazione anche solo il "sospetto" che una reazione avversa sia correlata all'utilizzo di un medicinale.

È importante evidenziare che la normativa vigente invita a *segnalare tutte le reazioni avverse osservate per qualsiasi medicinale e per i vaccini* e prevede il coinvolgimento dei *pazienti* che hanno ora la possibilità di segnalare le sospette ADR a farmaci da banco e OTC tramite apposita scheda messa a disposizione da AIFA.

Inoltre, in seguito all'esperienza acquisita sui problemi farmaco-correlati e soprattutto alla luce dei dati relativi all'impatto sulla salute pubblica delle reazioni avverse a farmaci, dai quali emerge che *le ADR sono responsabili del 5% di tutti i ricoveri ospedalieri e rappresentano la quinta causa di morte intra-ospedaliera in Europa*, EMA ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare particolari medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio da parte delle Autorità competenti. Questi farmaci sono definiti "*medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale*" e recano sul foglietto illustrativo e sulle informazioni destinate agli operatori sanitari un *simbolo rappresentato da un triangolo nero capovolto*, corredato da una frase esplicativa: "*Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale*".

I medicinali contrassegnati dal triangolo nero sono sottoposti a un monitoraggio più severo rispetto a quello degli altri medicinali perché le informazioni disponibili su di loro sono poche, o perché i dati sul loro impiego nel lungo termine sono ancora limitati data la recente commercializzazione. Ciò non significa che questi farmaci non siano sicuri.

Anche altri medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale a fronte di una decisione di EMA - *Comitato per la Valutazione dei Rischi nell'ambito della Farmacovigilanza* (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) sulla base di segnalazioni spontanee e risultati di studi clinici post-marketing.

È evidente che l'attuale sistema di Farmacovigilanza, sebbene minuziosamente organizzato e capillarmente diffuso, non è ancora del tutto in grado di proteggere i cittadini dai rischi associati al trattamento farmacologico. Una misura indiretta di ciò è data dal numero di farmaci ritirati dal commercio ogni anno, che è rimasto pressoché costante negli ultimi 50 anni. L'inadeguatezza degli studi pre-registrativi nell'individuare tutti i potenziali rischi dei nuovi farmaci è solo una parte del problema, come confermato dal fatto che la maggioranza degli accessi al pronto soccorso per ADR è dovuta a farmaci che sono in commercio da più di 20 anni. L'elemento che tuttavia fa più riflettere è il crescente numero di studi che evidenziano che una percentuale stimata tra il 40 e il 60% dei problemi farmaco-correlati (scarsa aderenza del paziente, uso inappropriato del farmaco, interazioni farmacologiche, ecc.) è prevedibile e, almeno in parte, evitabile.

Proprio per favorire una maggiore consapevolezza sul potenziale rischio correlato alle terapie, AIFA promuove, accanto al sistema di segnalazione spontanea dei professionisti sanitari, anche studi di "*Farmacovigilanza Attiva*"; quest'ultima consiste nella realizzazione di specifiche attività tra cui *formazione/informazione indipendente* sulle proprietà, impiego ed effetti indesiderati dei medicinali in commercio.

In questo contesto di promozione della cultura della Farmacovigilanza, si collocano le nostre esperienze "sul campo" che, nel presente rapporto, sono descritte nella sezione dedicata ai *Progetti di Farmacovigilanza Attiva*, approvati da AIFA. Nelle ricerche sono stati coinvolti non solo Farmacisti ma anche Medici e Infermieri, con l'obiettivo prioritario di contribuire a valutare e ridurre il rischio legato alle terapie attraverso il monitoraggio degli effetti avversi e delle potenziali interazioni farmacologiche.

Il Coordinamento di Farmacovigilanza del Dipartimento Farmaceutico Interaziendale è impegnato da anni alla promozione della cultura della Farmacovigilanza tra i professionisti sanitari della nostra provincia, mettendo in atto una serie di attività, non ultimo un sistema di supporto informatico alla segnalazione che ha avuto un indiscutibile successo e che ha contribuito ad elevare il tasso di segnalazione locale ad un valore superiore a quello regionale e nazionale (68 segnalazioni /100.000 abitanti).

Inoltre sono tuttora in fase di svolgimento i nostri corsi di formazione ECM destinati ai professionisti sanitari degli Ospedali della Provincia di Ferrara, in tema di Farmacovigilanza e Dispositivovigilanza.

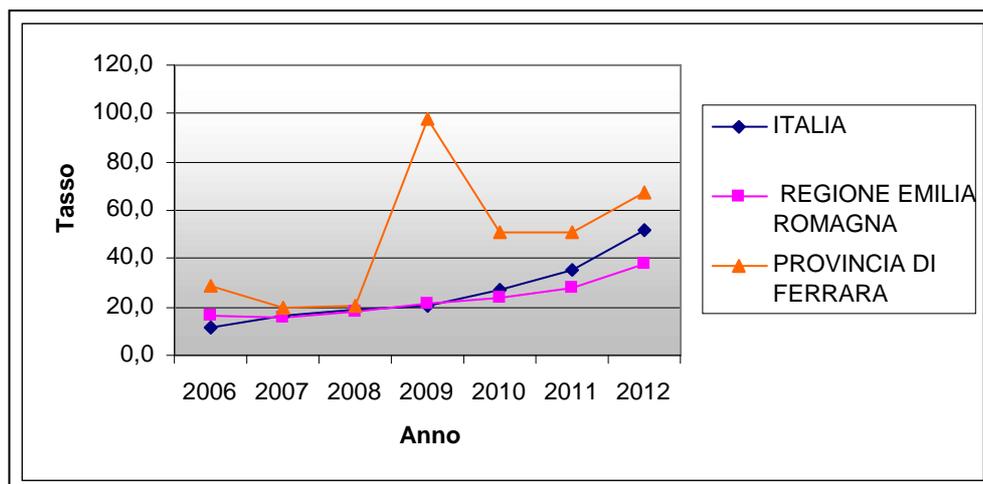
Il gradimento dimostrato dai discenti ci incoraggia a proseguire questa attività di Farmacovigilanza che deve essere per tutti un riconoscimento ed uno stimolo, soprattutto per il ruolo che svolgiamo come professionisti in questo importante capitolo della tutela della salute.

Analisi delle Segnalazioni

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica come Gold Standard per un sistema di Farmacovigilanza efficiente, un tasso di segnalazione pari a 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti. In provincia di Ferrara, anche nel 2012, questo valore è stato ampiamente superato (68/100.000). Nel **Grafico 1** è riportato il tasso di segnalazione della provincia di Ferrara, della Regione Emilia Romagna e quello nazionale.

Grafico 1

Tasso di segnalazione in Italia, Regione Emilia – Romagna e provincia di Ferrara, anni 2006 - 2012



Nella **Tabella 1** è riportato il tasso di segnalazione complessivo di Presidi Ospedalieri e Azienda Ospedaliero-Universitaria della provincia di Ferrara (AOUFE). In questo contesto, il Gold Standard OMS è di 25 segnalazioni/100.000 giornate di degenza. Si può notare nel corso dell'ultimo triennio, un progressivo avvicinamento al Gold Standard fino al superamento già nel corso dell'anno 2011 e un ulteriore incremento nel 2012 con 32.60 segnalazioni/100.000 giornate di degenza.

Tabella 1

Tasso di segnalazione degli ospedali della provincia di Ferrara

ANNO	Nr. Segnalazioni ADR		Giornate di degenza A.O.U. FE + AUSL FE	Nr. Segnalazioni/100.000 giornate di degenza
	A.O.U FE	AUSL FE		
2010	75	16	471.742	19,29
2011	89	29	464.373	25,41
2012	121	21	435.590	32,60

*giornate di degenza solo regime ordinario

Nel 2012, la maggior parte delle schede di segnalazione di sospetta ADR è pervenuta dai Medici Ospedalieri (**Grafico 2**), in incremento se confrontate a quelle del 2011 (**Grafico 3**) anche grazie ad uno specifico progetto di Farmacovigilanza Attiva che vede coinvolti principalmente i medici del PS.

Nel 2012 si è registrato anche un incremento delle segnalazioni provenienti dai Medici di Medicina Generale e da parte dei Pediatri di Comunità. In riferimento a questi ultimi occorre precisare che, recentemente, nella nostra provincia è stato attivato un progetto di vaccinovigilanza interregionale

volto a favorire la segnalazione di sospette reazioni avverse a seguito di vaccinazioni (*Adverse Events Following Immunization – AEFI*) che va a consolidare un rapporto di reciproco confronto iniziato già da qualche anno.

Ulteriori segnalazioni sono in aumento da parte di: Specialisti, Farmacisti, Infermieri, Azienda farmaceutica e Cittadini. Per questi ultimi occorre sottolineare che la Normativa di Farmacovigilanza vigente, ne sollecita la partecipazione attiva al Sistema (**Grafico 3**).

Grafico 2

Percentuale segnalazioni per fonte - provincia di Ferrara, anno 2012

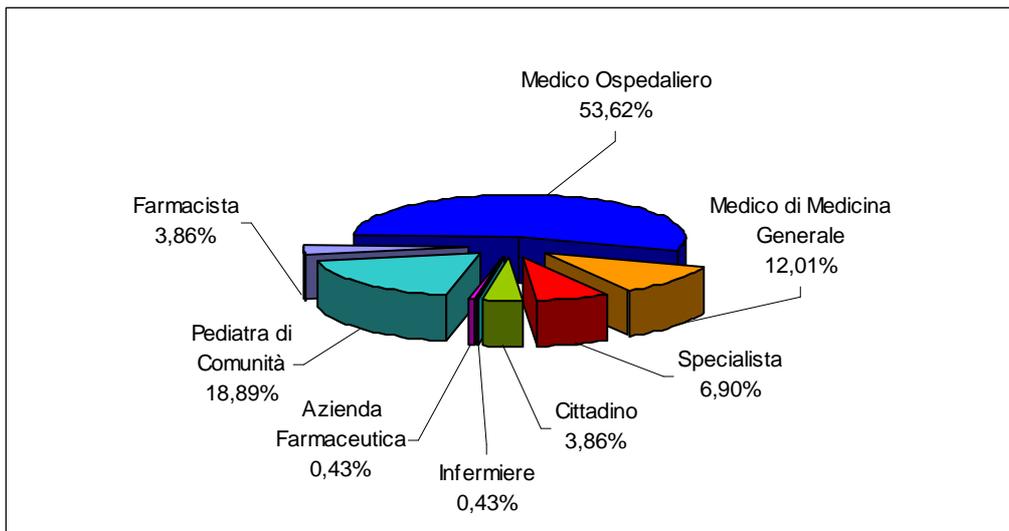


Grafico 3

Fonti di segnalazione - provincia di Ferrara, anni 2011 – 2012

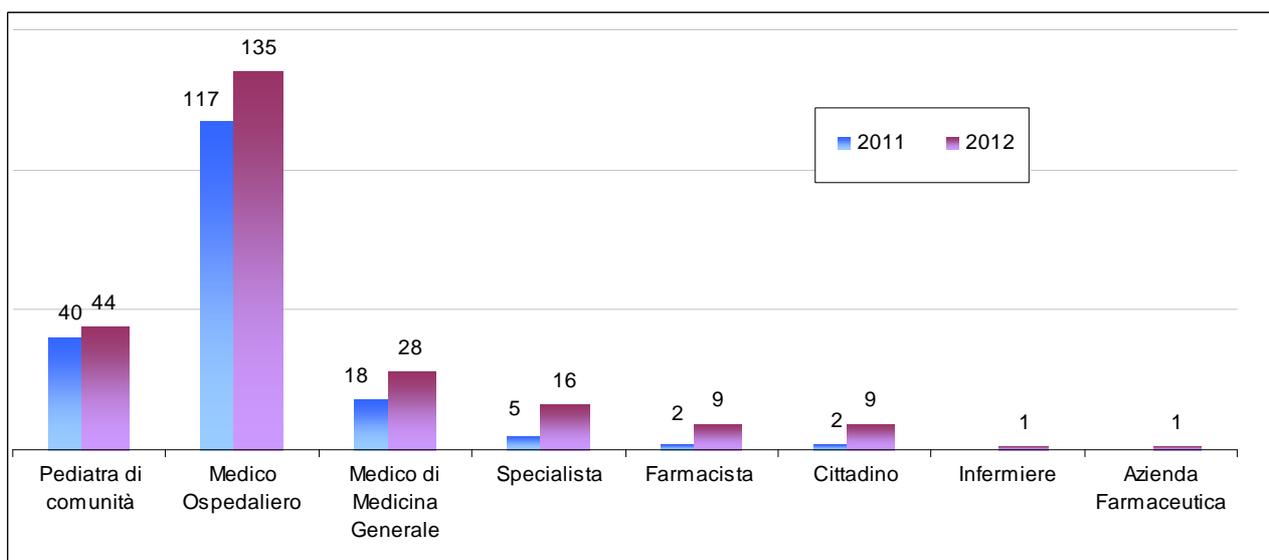
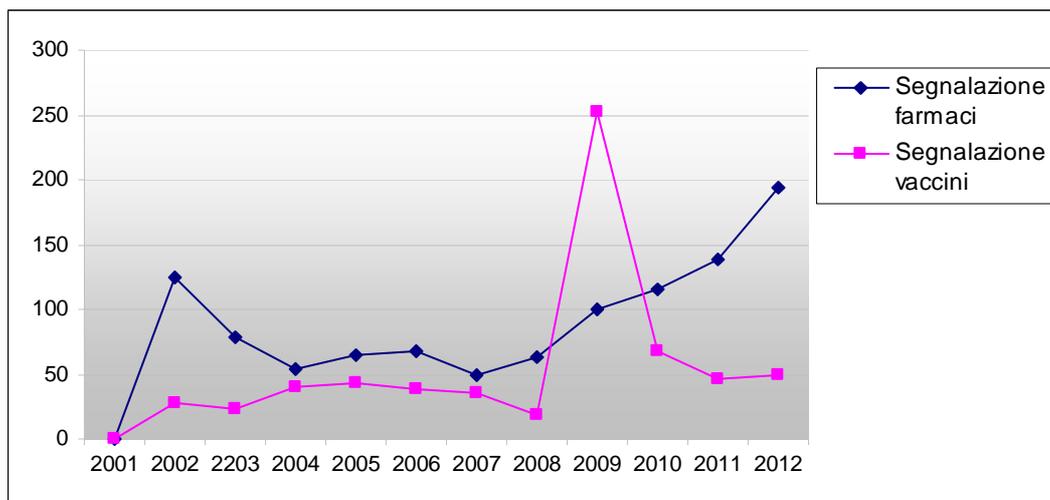


Grafico 4

Andamento del numero di segnalazioni da farmaci e vaccini - provincia di Ferrara, anni 2001 – 2012



I dati del **Grafico 4** riportano le segnalazioni a partire dal novembre 2001, data di istituzione della RNF. Si conferma anche nel 2012 un trend di crescita per le segnalazioni di ADR a farmaci. Si precisa che il rilevante numero di segnalazioni da vaccini per l'anno 2009 è legato all'attivazione di un Progetto di Farmacovigilanza attiva volto al monitoraggio delle potenziali reazioni avverse al vaccino HPV (impiegato per la prima volta durante la campagna vaccinale 2008/2009).

Tabella 2.

Principi attivi maggiormente segnalati - provincia di Ferrara, anno 2012

PRINCIPIO ATTIVO	N. ADR	N. ADR GRAVI
Warfarin	13	9
Anastrozolo	12	1
Clopidogrel	10	2
Levofloxacina	6	3
Amoxicillina	4	2
Amoxicillina/potassio clavulanato	4	3
Diclofenac	4	3
Ketoprofene	4	1
Quetiapina	4	2
Ramipril	4	2
Risperidone	4	0
Tramadolo	4	3

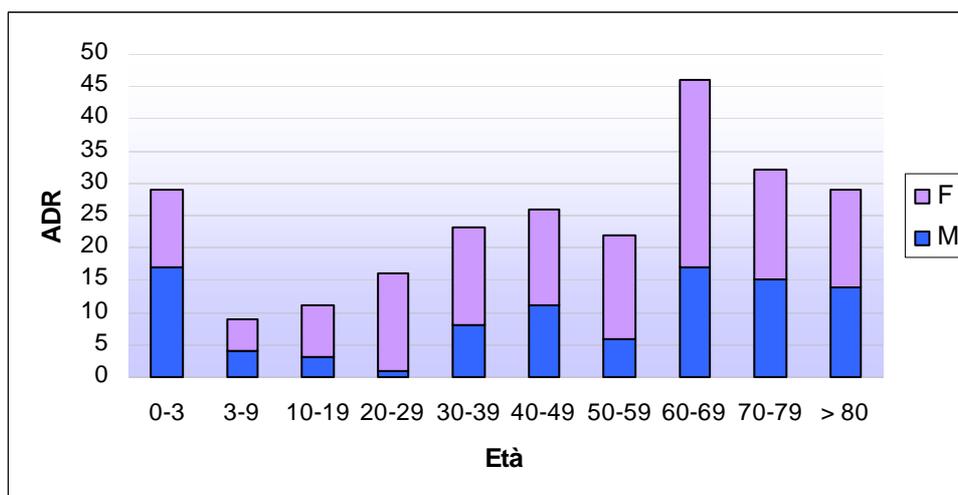
Nella **Tabella 2** vengono riportati i principi attivi più frequentemente segnalati nella Provincia di Ferrara nell'anno 2012, specificando il relativo numero di ADR gravi. Warfarin (13), anastrozolo (12) e clopidogrel (10) risultano essere i principi attivi maggiormente responsabili di sospette ADR. In particolare, le segnalazioni relative a warfarin sono pervenute tutte dai medici di Pronto Soccorso nell'ambito del progetto di Farmacovigilanza Attiva AIFA "Monitoraggio di reazioni avverse a farmaci in Pronto Soccorso, MEREAFaPS".

Le ADR riferite ad anastrozolo e clopidogrel sono state segnalate, nella quasi totalità dei casi, a seguito dello switch di terapia dal medicinale branded al generico; in questi casi, il clinico è tenuto a segnalare l'ADR allegando una relazione clinica dettagliata, documentazione necessaria per prescrivere il medicinale branded senza la possibilità di sostituzione con il generico.

Per quanto riguarda le segnalazioni per sesso/età, come negli anni precedenti, si evidenzia una prevalenza superiore di segnalazioni di ADR per il sesso femminile (Grafico 5). Le fasce di età maggiormente coinvolte sono quelle da 0-3 anni e 60-69 anni, anche se rimane una certa criticità/fragilità per i pazienti con età 70-79 anni ed ultra ottantenni.

Grafico 5

Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età - provincia di Ferrara, anno 2012



La gravità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

Secondo l'OMS in un sistema di Farmacovigilanza efficace, almeno il 30% delle segnalazioni deve riguardare ADR gravi.

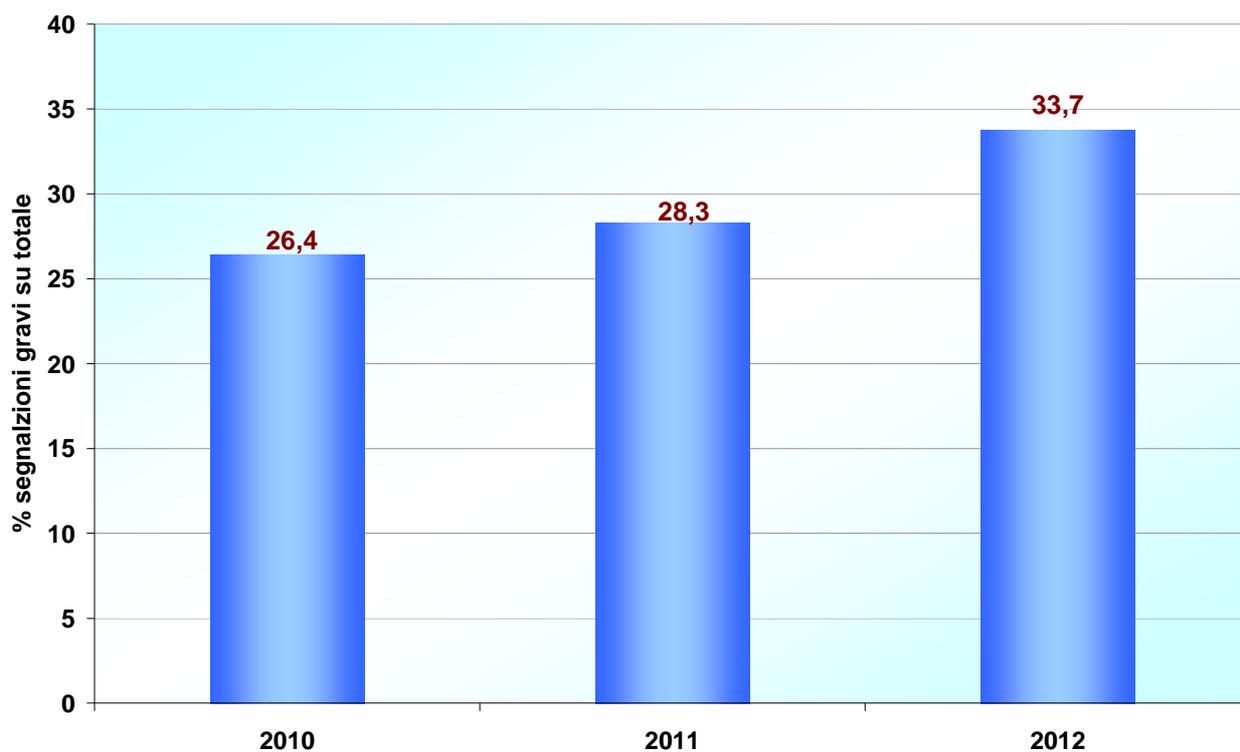
Nel Grafico 6 sono riportate le segnalazioni di sospetta ADR grave nella Provincia di Ferrara nel periodo 2010-2012. Considerando il totale delle segnalazioni, nel 2011 si osserva un incremento del numero di ADR gravi (28,3% di tutte le segnalazioni) rispetto al 2010 (26,4%), fino a superare il Gold Standard dell'OMS (30% di segnalazioni gravi) nel 2012 (33,7%).

In particolare, sia nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria che nell'Azienda USL di Ferrara, si è avuto un incremento del dato relativo alle segnalazioni di ADR gravi rispetto all'anno 2011.

Il dato osservato è stato più consistente per l'Azienda Ospedaliera rispetto all'AUSL, a fronte di un numero totale di segnalazioni sovrapponibile. L'incremento di ADR gravi nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria è da imputarsi principalmente alle ADR segnalate nell'ambito del progetto di FV Attiva - MEREAFaPS (Tabella 3).

Grafico 6

Provincia di Ferrara: ADR gravi vs Gold Standard, anni 2010 – 2012

**Tabella 3**

ADR gravi nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria e nell'Azienda USL di Ferrara

Azienda	Numero segnalazioni 2011	% Gravi 2011	Numero segnalazioni 2012	% Gravi 2012	Δ % segnalazioni gravi 2012 - 2011
A. O. U. FE	89	47.2 %	121	52 %	+ 4.8 %
A. S. L. FE	95	10.5 %	122	12.3 %	+ 1.8 %
Totale	182	57.7 %	243	64.3 %	+ 6.6 %

Secondo la normativa vigente, una reazione avversa è definita grave quando:

- è fatale,
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione,
- ha provocato invalidità grave o permanente,
- ha messo in pericolo la vita del paziente,
- ha provocato anomalie congenite e difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

Sono state analizzate nel dettaglio le reazioni avverse gravi riportando il decesso del paziente potenzialmente correlato all'impiego del farmaco. In totale le schede di segnalazione riportanti ADR di tipo grave nella provincia di Ferrara per l'anno 2012 sono state 82, il principio attivo più segnalato è stato il warfarin. Le ADR che sembrano essere correlate al decesso del paziente rappresentano il 4,9% (4/82) del totale ADR gravi e in tre casi riguardano emorragia cerebrale, in uno epatite acuta.

La **Tabella 4** riporta il dettaglio delle reazioni avverse gravi segnalate nella provincia di Ferrara nell'anno 2012.

Tabella 4

Dettaglio delle sospette segnalazioni di ADR gravi - provincia di Ferrara, anno 2012

Principio attivo	Reazione avversa	Decesso
Acenocumarolo	Emorragia cerebrale, Emiplegia	SI
Acido acetilsalicilico	Astenia, Melena	NO
Acido acetilsalicilico	Reazione allergica ad analgesici	NO
Acido acetilsalicilico	Anemia secondaria, Emorragia del tratto gastrointestinale	NO
Acido acetilsalicilico, Tinidazolo	Emorragia cerebrale	SI
Acido valproico	Dispepsia	NO
Acido zoledronico, Calcio gluconato	Febbre, Eruzione cutanea generalizzata	NO
Aloperidolo, Amitriptilina, Lorazepam, Citalopram	Sopore	NO
Amiodarone	Epatite acuta	SI
Amiodarone	Fibrillazione atriale recidivante, Mancanza di effetto farmacologico	NO
Amisulpride	Discinesia	NO
Amoxicillina, Nimesulide	Eruzione orticarioide	NO
Amoxicillina/acido clavulanico	Dispnea, Edema della laringe	NO
Amoxicillina/acido clavulanico	Angioedema, Eruzione orticarioide generalizzata	NO
Amoxicillina/acido clavulanico	Tossicoderma	NO
Amoxicillina/acido clavulanico	Orticaria generalizzata	NO
Amoxicillina/acido clavulanico, Efavirenz, Darunavir	Orticaria	NO
Anastrozolo	Dolore addominale superiore, Riduzione del livello di coscienza, Diarrea, Cefalea	NO
Betametasone	Angioedema	NO
Bevacizumab	Shock da farmaci	NO
Calcifediolo	Ipercalcemia, Ipotonia, Calo ponderale, Inappetenza, Iporesponsivo agli stimoli	NO
Cefixima	Tossicoderma	NO

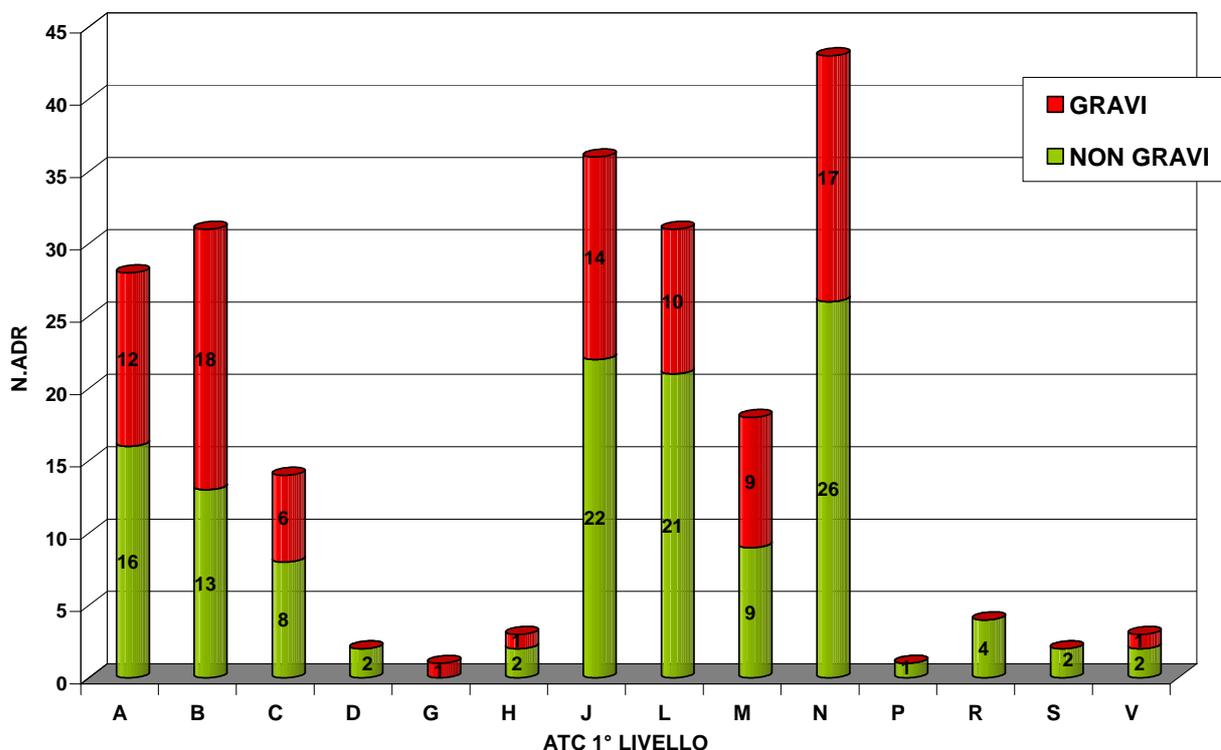
Clopidogrel	Prurito	NO
Clopidogrel	Anemia, Melena	NO
Diclofenac	Broncospasmo, Dispnea	NO
Diclofenac	Reazione cutanea localizzata	NO
Diclofenac	Edema del volto, Orticaria, Iperemia congiuntivale	NO
Digossina	Bradycardia, Nausea, Anoressia, Intossicazione da digitale	NO
Docetaxel	Edema generalizzato, Sindrome da eritrosiestesie palmo-plantare	NO
Doxazosina	Lipotimia	NO
Etinilestradiolo/etonogestrel	Trombosi venosa profonda femorale	NO
Gliclazide	Ipoglicemia protratta, Sincope	NO
Ibuprofene	Orticaria acuta, Orticaria generalizzata	NO
Insulina lispro	Farmaco inefficace, Chetoacidosi	NO
Insulina lispro, Insulina aspart, Enoxaparina sodica	Crisi ipoglicemica, Errore di somministrazione di farmaco	NO
Iomeprolo	Reazione a mezzo di contrasto	NO
Ketoprofene	Reazione allergica	NO
Ketorolac	Ulcera duodenale acuta	NO
Lansoprazolo	Reazione anafilattica a farmaci	NO
Levofloxacina	Eruzione orticarioide	NO
Levofloxacina	Vasculite emorragica	NO
Levofloxacina, Metronidazolo, Azitromicina	Eritema diffuso, Prurito diffuso	NO
Lincomicina	Ustioni oculari	NO
Lorazepam	Intossicazione da farmaci	NO
Lorazepam	Sovradosaggio accidentale, Ipersonnia	NO
Mercaptopurina	Epigastralgia, Enzimi pancreatici aumentati	NO
Metformina	Nausea, Vomito, Calo ponderale	NO
Metildopa	Transaminasi aumentate	NO
Metoclopramide	Confusione, Sindrome extrapiramidale	NO
Morniflumato	Edema della laringe, Edema della lingua	NO
Oxalipaltino	Broncospasmo, Saturazione d'ossigeno bassa, Tachicardia sinusale	NO
Paracetamolo	Angioedema, Ipotensione, Orticaria	NO
Peginterferone alfa-2b	Dolore addominale, Malessere generale, Febbre, Conati di vomito	NO
Pioglitazone	Carcinoma uroteliale della vescica, Ematuria macroscopica	NO
Pioglitazone, Metformina/glibenclamide	Crisi ipoglicemica	NO
Propifenazone/butalbital/cafeina	Orticaria acuta	NO
Quetiapina	Dolore retrosternale, Edema della glottide, Tremore, Fatica respiratoria	NO
Quetiapina	Overdose di farmaco, Agitazione psicomotoria, Tachicardia, Sopore	NO
Ramipril	Tossicoderma	NO

Ramipril, Pemetrexed	Edema angioneurotico	NO
Ribavirina, Peginterferone alfa-2a	Disorientamento temporale	NO
Rituximab	Glossite, Granulocitopenia, Iperpiressia, Malessere generale	NO
Sunitinib	Colangite	NO
Ticlopidina	Colestasi, Neutropenia febbrile	NO
Tramadolo	Astenia, Sonnolenza	NO
Tramadolo	Nausea	NO
Trastuzumab	Eritema, Ipersensibilità, Edema della glottide	NO
Urokinasi	Mancanza di effetto farmacologico, Recidiva di malattia	NO
Urokinasi	Mancanza di effetto farmacologico	NO
Vaccino difterite/epatite B/Haemofilus B coniugato adiuvato/pertosse/poliomelite/tetano, Vaccino pneumococcico	Iperpiressia	NO
Vaccino morbillo/parotite/rosolia, Vaccino meningococcico con tosside difterico	Porpora trombocitopenica idiopatica, Petecchie, Piressia	NO
Vaccino pneumococcico, Vaccino difterite/epatite B/Haemofilus B coniugato adiuvato/pertosse/poliomelite/tetano	Crisi epilettiche parziali	NO
Warfarin	Emorragia cerebrale, Coma	SI
Warfarin	Sovradosaggio accidentale, Dermatite, Ematoma	NO
Warfarin	Sovradosaggio accidentale di farmaco, Ematoma della lingua, Edema della lingua	NO
Warfarin	Tossicoderma	NO
Warfarin	Overdose di farmaco, Ematoma del muscolo retto addominale	NO
Warfarin	Melena	NO
Warfarin	Amaurosi unilaterale, Trombosi dell'arteria retinica	NO
Warfarin	Traumatismo al capo, Emorragia subaracnoidea, Sincope	NO
Warfarin	Emorragia cerebrale traumatica	NO
Zolpidem	Stato confusionale, Amnesia totale transitoria	NO

Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (**Grafico 7**). Da un totale di 295 farmaci sospetti sono stati esclusi i vaccini J07 (78). Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i farmaci per il sistema nervoso (ATC N) (43 di cui il 39,5% gravi), gli antimicrobici per uso sistemico (ATC J) (36, 38,8% gravi), i farmaci antineoplastici immunomodulatori (ATC L) (31, 32,2% gravi) e i farmaci appartenenti all'ATC B (Sangue e organi ematopoietici) con 31 ADR totali di cui il 58,1% gravi. I principi attivi dei gruppi ATC A, B e C si confermano quelli più frequentemente associati a reazioni avverse gravi, rispettivamente con un valore pari a 42,8%, 58,1% e 42,8% del totale delle segnalazioni della classe.

Grafico 7

Farmaci sospetti e gravità della reazione ad essi correlata raggruppati in base al primo livello di classificazione ATC



- A - APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO
- B - SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI
- C - SISTEMA CARDIOVASCOLARE
- D - DERMATOLOGICI
- G - SISTEMA GENITO-URINARIO ED ORMONI SESSUALI
- H - PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCL. ORMONI SESSUALI E INSULINE
- J - ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO
- L - FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI
- M - SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO
- N - SISTEMA NERVOSO
- P - FARMACI ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI E REPELLENTI
- R - SISTEMA RESPIRATORIO
- S - ORGANI DI SENSO
- V - VARI

I Progetti AIFA di Farmacovigilanza Attiva in provincia di Ferrara

La Regione Emilia – Romagna nel 2011 aveva stipulato una convenzione con AIFA nell'ambito della quale sono stati finanziati progetti di Farmacovigilanza Attiva a gestione multicentrica. A Ferrara, sono stati attivati 4 dei 5 progetti multicentrici. In particolare, nel presente elaborato, viene illustrato il progetto F.A.R.O. per la sicurezza del paziente oncologico.

Accanto ai progetti multicentrici, sono stati attivati anche progetti proposti dalle singole Aziende: a Ferrara, l'AOUFE ha avviato un progetto relativo all'Integrazione tra Farmacista ed Infettivologo nella gestione ambulatoriale dell'infezione da HIV, i cui risultati sono di seguito descritti.

Il progetto F.A.R.O. di Farmacovigilanza per la sicurezza del paziente oncologico

In data 01/04/2012 presso il Servizio di Farmacia dell'AOUFE è stato attivato il Progetto multicentrico di Farmacovigilanza Attiva, finanziato da AIFA, dal titolo "Sviluppo di una rete regionale integrata di farmacovigilanza finalizzata a migliorare la sicurezza del paziente oncologico". A questo lavoro è stato assegnato l'acronimo di Progetto F.A.R.O. (Farmacovigilanza Attiva Regionale in Oncologia).

Gli obiettivi del progetto sono: 1) sviluppare una rete regionale di Farmacovigilanza integrata con la rete di farmacia oncologica per contribuire alla definizione di un più preciso profilo di rischio a breve e lungo termine dei farmaci utilizzati in ambito oncologico ed ematologico, con particolare attenzione ai farmaci innovativi; 2) incrementare le segnalazioni di ADR su farmaci oncologici/ematologici, con particolare riferimento a quelli innovativi, presenti nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA e a monitoraggio intensivo; 3) sensibilizzare gli operatori sanitari al fine di aumentare la conoscenza e l'attenzione sulle reazioni avverse, porre particolare attenzione alla tossicità e alle malattie iatrogene correlate alla terapia e concorrere alla migliore informazione del paziente.

Le informazioni di sicurezza dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L) in particolare di recente commercializzazione, derivano unicamente da studi clinici che presentano una serie di limiti, quali il numero dei pazienti arruolati, casistiche selezionate, follow-up di breve durata; pertanto non è possibile individuare il profilo completo di sicurezza e i possibili effetti indesiderati dei farmaci oggetto di studio.

Il medico specialista che opera in ambito onco-ematologico potrebbe avere una soglia di valorizzazione dell'evento avverso da terapia antineoplastica, differente da quanto osservabile in altre discipline. E' ipotizzabile che il medico sia portato ad accettare una tossicità anche rilevante dal punto di vista clinico, considerato l'obiettivo terapeutico e tenda a sottostimarne la tossicità e l'utilità della segnalazione di eventi avversi considerati "inevitabili e attesi".

Nel periodo dal 01/01/2004 al 31/12/2010 l'incidenza delle segnalazioni di ADR a farmaci antineoplastici e immunomodulatori appartenenti all'ATC L, rilevate nella RNF, è progressivamente aumentata dal 4,6 % nel 2004, fino al 22,5 % nel 2010.

Per individuare ADR sospette e non segnalate, sono state esaminate le terapie onco-ematologiche nelle quali si riscontrava una riduzione della dose del farmaco chemioterapico rispetto al dosaggio iniziale, dopo tre mesi di terapia e un'interruzione del trattamento in corso, dopo i primi due mesi.

Per valutare se la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento fosse da correlare ad un sospetto di ADR, sono state effettuate due distinte analisi retrospettive in popolazione adulta (non sottoposta a terapia sperimentale) che ha ricevuto una terapia oncologica nei primi mesi del 2011, in particolare:

- valutazione dei pazienti che hanno ridotto la terapia rispetto al dosaggio iniziale nei primi tre mesi del 2011;
- indagine dalla perdita dal database del paziente nei 60 giorni successivi ai primi due mesi di trattamento al fine di valutare interruzioni di terapia per tossicità dal 01/01/2011 al 28/02/2011.

L'analisi è stata svolta relativamente a 13 medicinali (5-fluorouracile, oxaliplatino, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, rituximab, pemetrexed, erlotinib, lenalidomide, sorafenib, capecitabina, ifosfamida, doxorubicina, doxorubicina liposomiale, doxorubicina pegilata, epirubicina) utilizzando linee guida per l'estrazione dal software gestionale delle terapie antitumorali, condivise con i Centri che partecipano al progetto.

Dallo studio preliminare delle riduzioni del dosaggio, dopo i primi tre mesi di trattamento nell'anno 2011, si sono verificati riduzioni del dosaggio iniziale delle terapie impostate nel 24% dei pazienti analizzati, in terapia con le molecole in esame (312 pazienti con riduzione di dosaggio/1294 pazienti valutati). Sono state considerate le riduzioni di dosaggio iniziale del trattamento dal 10% al 50%.

Dall'analisi dei pazienti fatta nell'anno 2011, relativa all'interruzione di trattamento, è emerso che lo 0,85% dei pazienti considerati (11/1294 pazienti totali) ha interrotto il trattamento dopo i primi 60 giorni. Per svolgere questa analisi sono stati valutati i pazienti che nei successivi 60 giorni, dopo i primi due mesi di terapia, non erano più in trattamento, considerandoli come potenziali pazienti che interrompevano definitivamente il trattamento.

I dati dell'AOUFE, relativi all'indagine preliminare per l'anno 2011 sull'utilizzo dei possibili indicatori (riduzione di dose e interruzione di terapia) per evidenziare una tossicità non segnalata, sono stati valutati insieme ai dati ottenuti dall'analisi degli altri 6 centri partecipanti al Progetto.

Dalle analisi retrospettive, è risultato che sul totale della popolazione analizzata nei 7 Centri, pari a 12389 pazienti, il 10% ha ridotto il dosaggio per tossicità e il 7% ha interrotto il trattamento per possibile tossicità.

Dopo un confronto con tutti i partecipanti al progetto (farmacisti e clinici), è risultato che l'analisi relativa all'interruzione del trattamento era sovrastimata, in quanto erano quantificate anche le interruzioni regolari dei cicli di terapia. L'analisi dell'interruzione del trattamento è stata quindi migliorata, depurandola dei dati relativi alle regolari sospensioni dei cicli previste negli schemi terapeutici. L'analisi dell'interruzione di trattamento è stata ripetuta nell'anno 2012, ma i dati non sono ancora disponibili per tutti i centri partecipanti.

Dal 01/01/2013 il farmacista facilitatore analizza settimanalmente/mensilmente, mediante l'estrazione dal software LOG80, le terapie di ogni paziente in trattamento con farmaci antitumorali somministrati per via endovenosa ed allestiti in UFA (Unità Farmaci Antitumorali). Vengono così evidenziate riduzioni di dosaggio nella terapia rispetto ai precedenti trattamenti e in seguito esaminate, con il Responsabile del progetto, con i Referenti clinici di onco-ematologia, al fine di rilevare sospette ADR da segnalare.

Nella **Tabella 5 e Grafico 8** vengono riportate le ADR da farmaci con ATC L (farmaci antitumorali e immunomodulatori), pervenute nell'anno 2012 all'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara.

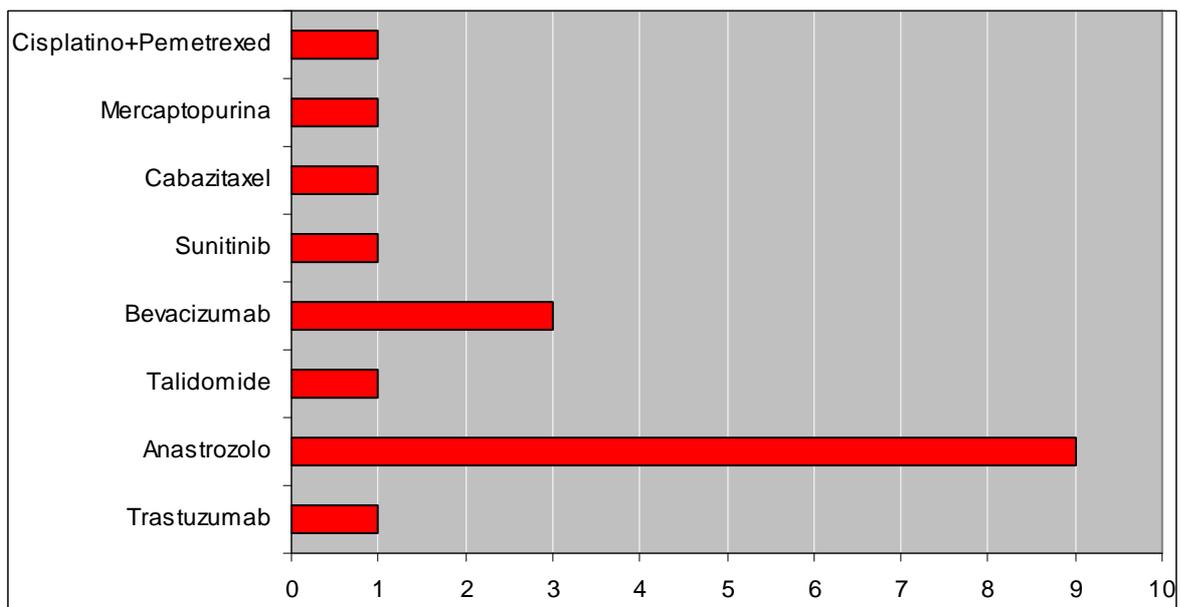
Tabella 5

Principi attivi segnalati per ADR in oncologia nell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, anno 2012

2012 I SEMESTRE			
Principio Attivo	Nr Segnalazioni totali	Nr Segnalazioni gravi	Nr segnalazioni non gravi
Mercaptopurina	1	1	0
Anastrozolo	6	0	6
Talidomide	1	0	1
Trastuzumab	1	0	1
Cisplatino+pemetrexed	1	0	1
Totale	10	1	9
2012 II SEMESTRE			
Principio Attivo	Nr Segnalazioni totali	Nr Segnalazioni gravi	Nr segnalazioni non gravi
Bevacizumab	3	1	2
Anastrozolo	3	0	3
Sunitinib	1	0	1
Cabazitaxel	1	0	1
Totale	8	1	7

Grafico 8

ADR a farmaci antineoplastici segnalate nell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, anno 2012



Integrazione tra Farmacista ed Infettivologo nella gestione ambulatoriale dell'infezione da HIV

Il progetto "Integrazione tra Farmacista ed Infettivologo nella gestione ambulatoriale dell'infezione da HIV", è stato avviato nel mese di febbraio 2012 con la presenza di personale farmacista all'interno della sezione ambulatoriale per pazienti HIV positivi dell'U.O. Malattie Infettive.

Il progetto ha come obiettivo specifico quello di sviluppare e valorizzare il ruolo clinico assistenziale del farmacista integrando tale figura professionale con le altre già presenti nell'ambulatorio HIV (medico infettivologo, infermiere, psicologo).

L'attività del farmacista non è limitata alla sola dispensazione dei farmaci. Oltre alla erogazione della terapia prescritta il farmacista svolge una serie di attività che si possono così riassumere:

- azione di informazione al paziente sulle modalità di assunzione dei farmaci prescritti, sulle modalità di conservazione ed ogni altra informazione relativa ai medicinali;
- verifica e monitoraggio dell'aderenza alla terapia e valutazione della conseguente risposta clinica al trattamento;
- rilevazione e classificazione delle potenziali interazioni farmacologiche tra la terapia prescritta dal medico infettivologo e altri farmaci assunti dal paziente al domicilio (compresi integratori);
- segnalazioni di farmacovigilanza (ADR);
- verifica del profilo prescrittivo relativo ai farmaci per il trattamento dell'HIV e monitoraggio della spesa.

Riguardo l'informazione al paziente, è stato realizzato un opuscolo informativo sull'assunzione della terapia antiretrovirale in rapporto ai pasti. Infatti il corretto rapporto cronologico cibo/farmaci è fondamentale per l'assorbimento ottimale dei principi attivi e per limitarne gli effetti collaterali.

Nel 2012 (febbraio-dicembre) 488 pazienti hanno ricevuto erogazione di terapie antiretrovirali, il 66% maschi, età media 48 anni (min 22 - max 84). Le nuove diagnosi di infezione da HIV nel 2012 sono state 24 vs 25 nuove diagnosi nel 2011.

Nell'81% dei pazienti in terapia si raggiunge la soppressione virologica, ossia HIV-RNA < 50 copie/ml (analisi dei valori di carica virale fatta nel mese di agosto 2012). La causa più frequente di mancato raggiungimento della soppressione virologica è un'aderenza non ottimale alla terapia.

Per quanto riguarda la verifica dell'aderenza è stato effettuato uno studio prospettico/retrospettivo su un campione di 103 pazienti afferenti consecutivamente all'ambulatorio HIV nell'arco di 1 mese: è risultato che a seguito dell'intervento del farmacista la percentuale di pazienti con aderenza alla terapia considerata ottimale è passata dal 56% all'82%.

Nel periodo febbraio – agosto 2012, anche attraverso l'intervento del farmacista, nel 5.2% dei pazienti, la terapia è stata modificata 1 volta, nell'1% è stata modificata 2 volte.

Le cause principali di variazione di terapia sono state: effetti collaterali, interazioni tra farmaci, fallimenti terapeutici o semplificazione dello schema terapeutico.

Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa ai farmaci inserite nella RNF è stato incrementato. Nel 2012 sono stati segnalati 10 casi (per tutti il segnalatore è stato il farmacista, nessuno negli anni precedenti) e nella maggior parte di essi il farmacista è intervenuto, in accordo con l'infettivologo, sulla modifica della terapia.

La modalità di erogazione farmaci è stata riorganizzata introducendo un limite massimo di quantità di farmaco consegnata ad ogni singolo accesso, per un fabbisogno massimo di 60 giorni, limitati a 30 giorni in caso di pazienti per i quali si osserva una bassa aderenza. Il nuovo modello organizzativo ha contribuito a ridurre le scorte di medicinali possedute dai pazienti incidendo sulla spesa farmaceutica per i farmaci antiretrovirali (ATC J05). La spesa/paziente nel 2012 si è ridotta di circa 200 € rispetto all'anno precedente (costo terapia-paziente € 4.115 nel 2011 verso € 3.914 nel 2012) consentendo un risparmio effettivo totale, a parità del numero di pazienti trattati, di circa 105.000 € (Tabella 6 e Grafico 9).

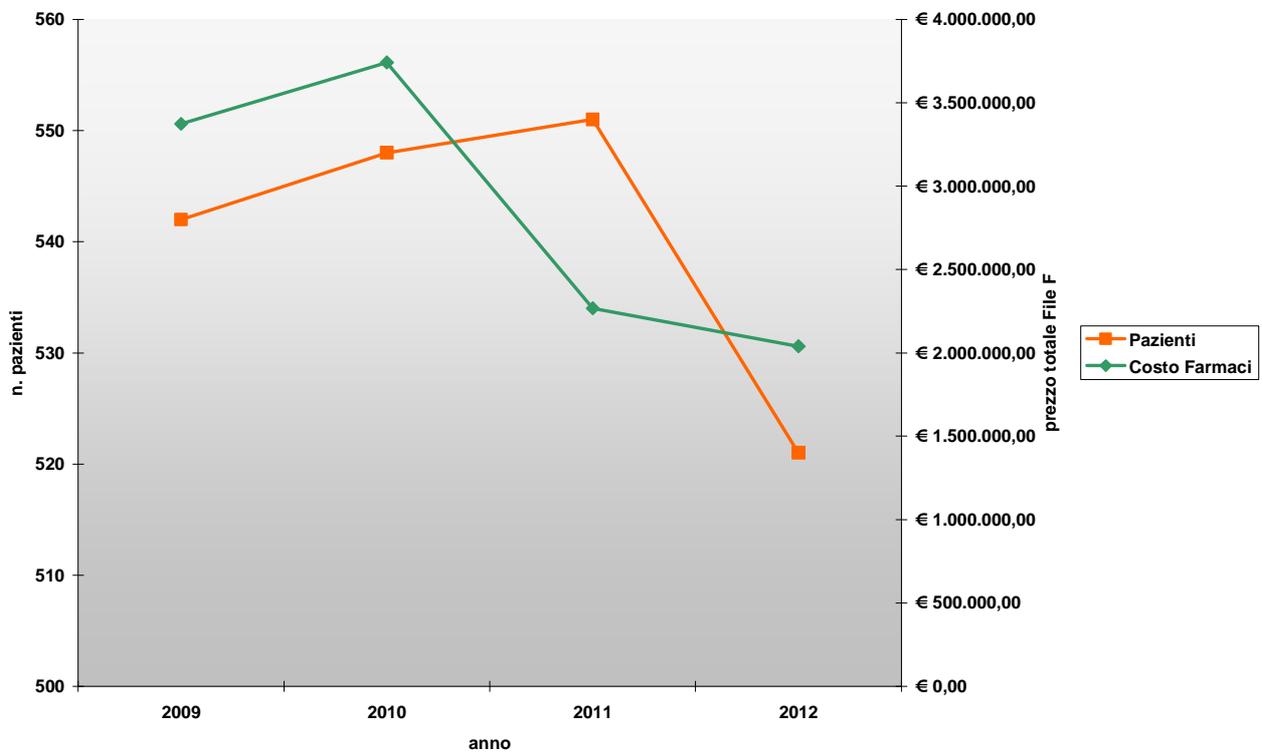
Tabella 6

Numero pazienti e costo medio paziente per farmaci ATC J05, anni 2011 - 2012

Anno	Numero pazienti	Costo medio paziente
2011	551	€ 4.115,92
2012	521	€ 3.914,61

Grafico 9

Andamento della spesa e numero pazienti per farmaci antivirali ATC J05, anni 2009 - 2012





Il caso clinico

News in tema di sicurezza
dei farmaci nelle segnalazioni
dei Professionisti Sanitari
della provincia di Ferrara

Un caso di carcinoma uroteliale da pioglitazone

Prof. Franco Tomasi

U.O. Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica - AOU "S. Anna" Ferrara

*Un caso di eritrodismetesia palmo-plantare e sindrome
edemigena correlati a docetaxel*

Dott. Pierluigi Ballardini

Day Hospital Oncologico, Ospedale del Delta – AUSL Ferrara

Un caso di carcinoma uroteliale da pioglitazone

*Segnalazione di sospetta reazione avversa pervenuta dal Prof. Franco Tomasi
U.O. Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica – AOU S. Anna Ferrara*

La segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco riguarda un paziente di 73 anni affetto da diabete mellito di tipo 2 dal 2002 e da ipertrofia prostatica. Il paziente è un forte fumatore, oltre 30 sigarette/die da più di 50 anni, nel 2002 ha subito una laser-cordectomia sx per carcinoma, ha sofferto di retinopatia diabetica laser-trattata, neuropatia diabetica e pregressa ulcera plantare.

Il paziente nel 2010 viene arruolato per lo studio TOSCA (Effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari dell'aggiunta di pioglitazone o di una sulfonilurea alla metformina in pazienti con diabete mellito tipo 2 in monoterapia non adeguatamente compensati); al momento della randomizzazione il paziente aveva una HbA1c di 7% ed era trattato con metformina 2g/die, viene assegnato a pioglitazone e inizia il trattamento con 15 mg/die. Alla prima visita, dopo un mese, viene aumentato il dosaggio del pioglitazone a 30 mg/die, dopo tre mesi a 45 mg/die. Il paziente segue la terapia prescritta, effettua i controlli con cadenza regolare come previsto dal protocollo dello studio, mantiene buone condizioni generali, con un buon compenso metabolico e con HbA1c inferiore al 7%. Nell'agosto del 2012 il paziente viene ricoverato per macroematuria in neoformazione vescicale, subisce una resezione endoscopica e dall'analisi istopatologica viene diagnosticato un carcinoma uroteliale di basso grado infiltrante localmente il corion, tonaca muscolare solo parzialmente rappresentata esente da infiltrazione. Ad ottobre il paziente effettua una delle visite previste dallo studio TOSCA e riferisce del ricovero per carcinoma uroteliale, viene così sottoposto ad un periodo di osservazione di tre mesi dopo i quali viene sospeso il pioglitazone e nel gennaio 2013 inizia la terapia con glimepiride 2mg/die.

Il pioglitazone (Actos®) è un farmaco ipoglicemizzante che agisce aumentando la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici: esso si comporta da agonista selettivo del recettore nucleare di tipo gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR-gamma); questo recettore attiva geni insulino-sensibili che regolano il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi; ne deriva una riduzione della resistenza all'insulina nel fegato e nei tessuti periferici e quindi una diminuzione della glicemia. Il pioglitazone trova indicazione come trattamento di seconda o terza linea per il diabete mellito di tipo 2, in monoterapia o in associazione con metformina, sulfoniluree e insulina.

La possibile associazione tra carcinoma della vescica e pioglitazone è attualmente oggetto di alcuni studi. Nel 2012 è stata pubblicata una review da Barbalat e coll¹ che ha preso in considerazione cinque lavori pubblicati nel 2011. Secondo gli autori, l'uso di pioglitazone si accompagna a un aumento minimo del rischio di cancro della vescica in pazienti affetti da diabete mellito; tale rischio può essere più elevato nei pazienti trattati per più di 24 mesi e a dosi cumulative superiori a 28.000 mg, ma sono necessari ulteriori approfondimenti per trarre conclusioni definitive. Azoulay e coll² hanno condotto uno studio retrospettivo di coorte effettuando un'analisi caso-controllo nested a partire dai dati presenti nel database dei medici di medicina generale del Regno Unito. La coorte era formata da 115.727 pazienti con diabete mellito di tipo 2 che avevano iniziato un trattamento con ipoglicemizzanti orali tra il 1 gennaio 1988 ed il 31 dicembre 2009. Gli autori hanno confermato che l'uso di pioglitazone è associato a un aumento del rischio di tumore della vescica e che il rischio è più elevato nei pazienti esposti per più di 24 mesi e a dosi cumulative superiori a 28.000 mg. Una recente metanalisi di Colmers e coll³ (CMAJ 2012) ha preso in considerazione i risultati provenienti da 4 studi randomizzati e controllati e 6 studi osservazionali (5 studi di coorte ed 1 studio caso-controllo) che hanno arruolato 2.657.365 pazienti in totale. Secondo gli autori, i risultati della metanalisi suggeriscono una possibile associazione tra pioglitazone e tumore della vescica in pazienti con diabete mellito di tipo 2; gli autori hanno concluso che, sebbene il rischio assoluto di cancro della vescica sia piccolo, altri trattamenti di riferimento possono essere ugualmente efficaci e privi di tale rischio. Alcuni studi sperimentali hanno indagato il meccanismo attraverso il quale gli agonisti di PPAR-gamma potrebbero determinare lo sviluppo di carcinoma della vescica. E' stata avanzata l'ipotesi che questi farmaci determinino cambiamenti nella composizione dell'urina, con produzione di solidi urinari ad attività citotossica per l'urotelio; ciò aumenterebbe la proliferazione cellulare, ed in ultima analisi, l'insorgenza di cancro.¹L'eventuale correlazione tra pioglitazone e cancro della vescica è da tempo

oggetto di valutazione da parte delle Agenzie regolatorie che hanno assunto, al riguardo, posizioni diverse.

Nel giugno 2011, l'Agenzia francese AFSSAPS ha deciso di sospendere l'uso di pioglitazone, sulla base dei risultati di uno studio condotto dalla Caisse National d'Assurance Maladie, che ha confermato come l'utilizzo di pioglitazone sia correlato a un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica: pertanto, la Commissione preposta (French Marketing Authorisation Committee) ha ritenuto sfavorevole il rapporto beneficio/rischio del farmaco.⁴ Nello stesso periodo, la FDA (Food and Drug Administration) ha condotto un'analisi ad interim di uno studio epidemiologico decennale ancora in corso. I risultati a 5 anni hanno dimostrato che, sebbene non vi sia un aumento globale del rischio di tumore alla vescica associato all'uso di pioglitazone, ne è stato evidenziato un incremento tra i pazienti con una lunga esposizione al farmaco ed in quelli esposti ad una elevata dose cumulativa. La FDA ha raccomandato ai professionisti sanitari di non utilizzare pioglitazone nei pazienti con malattia tumorale della vescica in fase attiva e di prescriberlo con cautela nei pazienti con precedente anamnesi positiva per questa patologia.⁵ Nel luglio 2011, l'EMA (European Medicines Agency) ha stabilito che, nonostante vi sia un minimo aumento del rischio di tumore della vescica, pioglitazone resta una valida opzione terapeutica per alcuni pazienti con diabete mellito di tipo 2. I prescrittori devono essere informati che il farmaco è controindicato nei pazienti con anamnesi prossima e remota di tumore della vescica ed in presenza di ematuria macroscopica non ancora indagata. E' stata, inoltre, ribadita la necessità di rivalutare periodicamente i pazienti in trattamento con pioglitazone (a tre, sei mesi e successivamente) e di proseguire la terapia solo in coloro che hanno ottenuto sufficienti benefici; rimane da chiarire se il rischio sia legato alla durata dell'uso e/o alla dose cumulativa del farmaco.⁶ Tali raccomandazioni sono state confermate in un successivo documento dell'ottobre dello stesso anno.⁷ AIFA nell'agosto 2011, ha pubblicato una nota informativa importante sui medicinali contenenti pioglitazone: in essa vengono ulteriormente ribadite le raccomandazioni presenti nei documenti di EMA e viene sottolineata l'importanza di effettuare una attenta valutazione del rapporto tra rischio e beneficio prima di iniziare il trattamento, soprattutto nei pazienti anziani.⁸

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al 27 maggio 2013, sono presenti 11 segnalazioni di tumore della vescica, di cui 10 relative a casi di nuova insorgenza ed una riguardante una recidiva di cancro insorto 20 anni prima. Nella banca dati inglese MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) sono riportati 45 casi di neoplasie maligne alla vescica (27 maggio 2013), ma nessuno fatale. Nel caso presentato, applicando l'algoritmo di Naranjo per l'attribuzione del nesso di causalità, emerge una relazione farmaco-reazione di tipo possibile.

L'associazione tra pioglitazone e cancro della vescica è comunque nota e indicata nella scheda tecnica del farmaco. Tuttavia, è di fondamentale importanza che i medici segnalino ADR di questo tipo per conoscere l'entità del problema e adottare misure preventive adeguate.

Bibliografia

1. Barbalat Y, Dombrovskiy VY, Weiss RE. Association between pioglitazone and urothelial bladder cancer. *Urology* 2012; 80(1):1-4.
2. Azoulay L, Yin H, Fillion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, Suissa S. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012; 344:e3645
3. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a metaanalysis. *CMAJ* 2012; 184(12):E675-83.
4. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf
5. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259150.htm>
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001311.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/10/news_detail_001368.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
8. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-supioglitazone-01082011>

Un caso di eritrodisestesia palmo-plantare e sindrome edemigena correlati a docetaxel

Segnalazione di sospetta reazione avversa pervenuta dal Dott. Pierluigi Ballardini
Day Hospital Oncologico Ospedale del Delta – AUSL Ferrara

La segnalazione di sospetta reazione avversa con sviluppo di eritrodisestesia palmo-plantare e sindrome edemigena (stato anasarcativo) riguarda una paziente di 59 anni, seguita dal Day Hospital Oncologico dell'Ospedale del Delta e in terapia con docetaxel (Taxotere) per un carcinoma mammario metastatico.

Nel mese di giugno 2011, in seguito ad indagine TC total body, alla paziente venivano diagnosticate metastasi epatiche.

La scintigrafia ossea evidenziava, inoltre, metastasi ossee.

In luglio la paziente è sottoposta al primo ciclo chemioterapico regime FEC 90 (5-FU 500 mg/m², Epirubicina 90mg/m², Ciclofosfamide 500 mg/m²) ogni 21 gg per tre cicli.

Al termine dei tre cicli, viene effettuata una TC di controllo, con riscontro della stabilità della malattia. Poiché la paziente mal tollera la terapia, si decide di modificarla e in settembre inizia ad assumere, in seconda linea, docetaxel, ogni 21 gg. Tenendo conto delle pregresse tossicità ematologiche e gastrointestinali e in relazione alla ridotta riserva epatica, viene diminuita la dose del 25% rispetto allo standard di 100 mg/m².

Dopo il primo ciclo di docetaxel, la paziente presenta sindrome mano-piede di 2° grado e mucosite pertanto, il secondo ciclo viene procrastinato di 7 gg, fino a miglioramento obiettività e risoluzione dei sintomi.

Il 10 ottobre, la paziente è sottoposta al secondo ciclo di docetaxel ma, una decina di giorni dopo, si presenta in ospedale a causa della comparsa di mucosite di grado 2/3, eritrodisestesia palmo-plantare di grado severo e neutropenia di grado 3.

La gravità del quadro clinico comporta l'immediata ospedalizzazione della paziente: l'assunzione del farmaco viene subito sospesa e la paziente è sottoposta a terapia con diuretici ed albumina, in modo che, da un lato, diminuisca l'edema e, dall'altro, venga ripristinata la pressione osmotica necessaria alla corretta distribuzione dei liquidi corporei nei compartimenti intervascolari.

Dal novembre 2011, si ha una regressione della sindrome palmo-plantare.

Successivamente, la paziente interrompe la terapia con docetaxel ed è sottoposta a regime chemioterapico con paclitaxel. La nuova terapia è ben tollerata.

Docetaxel (struttura chimica in **Figura 1**) è un derivato della 10-deacetilbaccatina III (estratta dalla pianta del *Taxus baccata*) ed appartiene, assieme al paclitaxel, al gruppo dei tassani, scoperti a partire dall'inizio degli anni '70.

Si tratta di terpenoidi, molecole molto complesse, scarsamente idrosolubili.

Il meccanismo d'azione è legato principalmente all'inibizione dei microtubuli in fase mitotica con conseguente morte cellulare. L'attività antiproliferativa riguarda, inoltre, l'inibizione della neoangiogenesi e successivo blocco della crescita cellulare.

I principali meccanismi di resistenza comprendono modificazioni strutturali della tubulina ed aumentata espressione della P-glicoproteina (molecola responsabile del trasporto di una notevole quantità di composti⁽¹⁾, tra cui molti farmaci, compreso docetaxel)⁽²⁾.

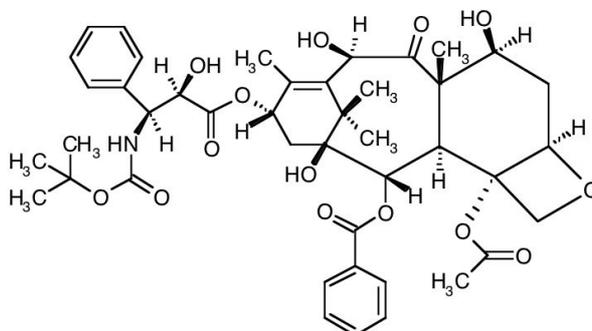
Docetaxel è indicato, con diversi schemi di trattamento (mensile⁽³⁾: 60-75-100 mg/m²; settimanale⁽²⁾: 35 mg/m²), per i tumori della prostata, dello stomaco, della testa, del collo, della mammella e dei bronchi non a piccole cellule.

Per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/ m². Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m² è somministrato in associazione con doxorubicina (50 mg/m²).

Profilo Farmacocinetico: docetaxel ha un decadimento trifasico che è di tre compartimenti con emivite per le fasi a, b e g rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore⁽²⁾. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Questo farmaco lega le proteine plasmatiche per il 95%, non passa la barriera ematoencefalica ed è eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione del gruppo estere tert-butilico mediata dal citocromo P 450 (CYP3A4).

Figura 1

Struttura chimica del docetaxel



Effetti indesiderati

Docetaxel può provocare diverse reazioni indesiderate. Si registrano: reazioni di ipersensibilità e neuropatie, mielotossicità e neutropenia febbrile, alopecia e tossicità a carico della mucosa gastrointestinale.

Sono state segnalate raramente manifestazioni dermatologiche, tra cui eritrodisestesia palmo plantare, che hanno determinato la sospensione della terapia. Dalla scheda tecnica emerge che si può verificare ritenzione di liquidi (generica), mentre in letteratura è riportato lo sviluppo di un vero e proprio stato di anasarca, dovuto all'alterazione della permeabilità capillare e formazione di edemi diffusi anche a carico delle cavità interne ⁽²⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁾.

Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nella RNF, dal 2005 al 30 giugno 2013, sono presenti 2352 sospette reazioni avverse dovute a docetaxel. Di queste, 360 sono gravi e 23 hanno comportato decesso.

In particolare, tra le patologie che interessano cute e tessuto sottocutaneo, si osservano 26 casi (5.08% del totale delle patologie sviluppate a carico della cute e del tessuto sottocutaneo) di sindrome di eritrodisestesia palmo-plantare.

Attribuzione del nesso di causalità

Applicando l'algoritmo di Naranjo per l'attribuzione del nesso di causalità, emerge una relazione farmaco – ADR di tipo probabile (punteggio 6)⁷.

Bibliografia

1. A. Gentile: Importanza funzionale della glicoproteina-P nella barriera sangue/tessuto e nelle interazioni tra farmaci (www.farmacovigilanza.org).
2. Farmacologia, principi di base e applicazioni terapeutiche, pagg 784 -787, ed. Minerva medica 2011.
3. Docetaxel (Taxotere® Aventis Pharma S.A) Scheda Tecnica AIFA settembre 2013.
4. Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Suemasu K, Kuranami M, Ohno S, Watanabe T: Subjective and objective assessment of edeme during adjuvant chemotherapy for breast cancer using taxane-containing regimens in a randomized controlled trial: The nationale Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02. Oncology. 2012; 82 (3): 131-8.
5. Fossella, F.V., DeVore, R., Kerr, R.N., Crawford, J., Natale, R.R., Dunphy, F., et al., 2000. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 non-small cell lung cancer study group. J. Clin. Oncol. 18, 2354–2362.
6. Jackie Baker, Jaffer Ajani , Florian Scotte, Dorte Winther , Miguel Martin, Matti S. Aapro, Gunter von Minckwitz: Docetaxel-related side effects and their management, Eur Journ of Oncology Nursing 13 (2009) 49-59.
7. Caputi A. P., De Ponti F., Pagliaro L.: Reazioni avverse a farmaci – sospetto e diagnosi, pgg 43-44, Raffaello Cortina editore.

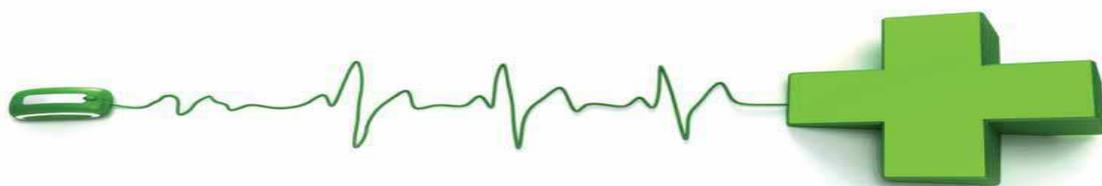


Comunicato Sicurezza Farmaci e Dispositivi Medici

Il Coordinamento di Farmacovigilanza del Dipartimento Farmaceutico Interaziendale pubblica mensilmente il **Comunicato Sicurezza Farmaci** che riporta in breve notizie provenienti da AIFA, EMA e dalla letteratura scientifica e rappresenta uno strumento utile ai professionisti sanitari per essere costantemente aggiornati sul profilo di sicurezza dei medicinali in commercio.

Inoltre, dal 2012 mensilmente, viene pubblicato il **Comunicato Sicurezza Dispositivi Medici (DM) e Diagnostici in Vitro (IVD)** nel quale sono riportati, in sintesi, avvisi di sicurezza e azioni correttive di campo pubblicate sul portale del Ministero della Salute al fine di migliorarne la sicurezza e la gestione.

E' possibile consultare entrambi i Comunicati mensili ai siti web di Farmacovigilanza sotto riportati:



Per L'Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Anna" di Ferrara:

- *Farmacovigilanza-Dispositivovigilanza*

<http://www.ospfe.it/l-utente/servizi/farmacia/farmacovigilanza/pharmanews>

Per l'Azienda USL di Ferrara:

- *Farmacovigilanza*

<http://www.ausl.fe.it/azienda/dipartimenti/farmaceutico/farmacovigilanza/note-informative-importanti>

- *Dispositivovigilanza*

<http://www.ausl.fe.it/azienda/dipartimenti/farmaceutico/dispositivi-medici-dm-impiantabili-attivi-e-dm-diagnostici-in-vitro/comunicati-sicurezza-dispositivi-medici-ivd>



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci maggio 2013



In questo numero:

Trobalt (retigabine), Almitrina, Diane e generici (ciproterone/etinilestradiolo), Samsca (tolvaptan), farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), Protelos/Osseor (ranelato di stronzio), Avastin (bevacizumab), Remodulin (teprostini), Pletal (cilostazolo)

SINTESI DEI PIU' RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI
(Note Informative AIFA - EMA)



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Dispositivovigilanza

DISPOSITIVOVIGILANZA

COMUNICATO DI SICUREZZA DM E IVD Gennaio 2013



Sintesi degli Avvisi di Sicurezza (FSN) e Azioni Correttive di Campo (FSCA) di DM e IVD del Ministero della Salute

