

LA SPERIMENTAZIONE DI UN FARMACO NON TERMINA MAI ... LA RETE SIMG-PHARMASEARCH

SAFFI ETTORE GIUSTINI, ACHILLE P. CAPUTI*

Area Farmaco, Società Italiana di Medicina Generale;

* Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

Uno degli aspetti più interessanti dell'attività del medico è quello di porsi in una posizione di "ascolto" dei problemi di salute che un cittadino "sano o malato" gli prospetta.

Una delle attività meno svolte dai medici è quella di "ascoltare cosa dicono i farmaci" una volta che li somministriamo ai nostri assistiti e cosa succede nel tempo ad un paziente che assume, come oggi spesso accade nei pazienti anziani e "politrattati", più di un farmaco. La sperimentazione di un farmaco insomma non finisce mai, soprattutto nell'ambito della Medicina Generale, nella pratica medica quotidiana.

La sperimentazione in fase preclinica e clinica è in grado di fornire informazioni importanti per quanto concerne soprattutto "l'efficacia" di un determinato farmaco, ma non può dare risposte esaurienti sul versante più generale della "sicurezza". Per i limiti propri della sperimentazione, molti eventi avversi non possono essere rilevati. Ad esempio, a causa della durata relativamente breve, quando si sperimentano terapie che nella pratica i pazienti spesso dovranno seguire per molti anni. In generale si vengono a conoscere effetti avversi conseguenti a 6-12 mesi di sperimentazione oltretutto in soggetti selezionati, e non possono essere "slatentizzati" quegli effetti derivanti da 5-10 anni di terapia continuativa in pazienti con diverse patologie ed in trattamento con altri farmaci. Partendo quindi dal presupposto che un farmaco immesso in commercio non è un prodotto che ha terminato un

percorso, ma lo sta continuando su larga scala, è facilmente comprensibile l'importanza della segnalazione spontanea delle reazioni avverse (ADR) da parte degli operatori sanitari, perché questa semplice "osservazione" è in grado di generare altre informazioni sui farmaci, soprattutto sul versante della sicurezza, migliorando la gestione complessiva del paziente. Di particolare rilevanza è il contributo fornito in tal senso dai Medici di Medicina Generale (MMG) che, oltre a prestare assistenza ad un considerevole bacino d'utenza (eterogeneo per sesso, età, etnia, professione, abitudini di vita), hanno, a differenza degli specialisti, la possibilità di una visione complessiva dell'assistito, prendendo in considerazione la familiarità per determinate patologie, le caratteristiche psicofisiche, il quadro clinico generale, la capacità del paziente di seguire le terapie prescrittegli. Sappiamo dalla letteratura che maggiormente implicati nell'insorgenza di una ADR sono i farmaci cardiovascolari, gli analgesici, gli antinfettivi, i farmaci del sistema nervoso, in altre parole molecole di largo consumo con le quali i MMG si confrontano tutti i giorni, somministrandole ad una "coorte" di pazienti non selezionati, per mutuare la terminologia della sperimentazione. È ovvio che nel passaggio dall'ambiente ben definito e rigidamente regolato degli studi clinici, al "mondo reale" di un ambulatorio in cui bisogna "adeguare" il farmaco al paziente, scegliendo la molecola ed aggiustandone lo schema posologico in base alle caratteristiche di ogni

RETE SIMG X FV PHARMASEARCH

Saffi E. Giustini, Achille P. Caputi, Giovanni Polimeni, Francesco Salvo, Laura Galatti, Aurelio Sessa.
PharmaSearch, Unità di informazione sulla sicurezza dei farmaci e farmacovigilanza
E-mail: Pharmasearch@unime.it

Mario Del Tacca, Corrado Blandizi, Marco Tuccori, Andrea Solveti.
Laboratorio di Farmacovigilanza, Dipartimento di ricerca in Farmacologia Clinica, Università di Pisa,
SIMG-Pharmasearch Toscana - E-mail: farmacovigilanza.pisa@virgilio.it

Antonietta Martelli. *Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova*

Pierclaudio Brasesco. *SIMG-Pharmasearch Liguria*

singolo soggetto, il MMG diventa uno sperimentatore (in)consapevole. Diventa pertanto indispensabile cioè aiutare questo professionista e trasformarlo da strumento passivo della ricerca farmacologica ad attento osservatore del comportamento delle molecole che prescrive.

COSA SI PUÒ FARE PER MIGLIORARE LA SITUAZIONE?

Il farmaco è una molecola esogena capace di apportare delle modifiche funzionali nell'organismo in cui viene somministrata. Ovviamente, l'assunzione di un farmaco è finalizzata al raggiungimento di uno scopo terapeutico, voluto, ma si deve comunque tener conto della possibile insorgenza di effetti secondari, non voluti. Tali eventi possono essere banali o particolarmente gravi, attesi, in quanto già annoverati nella scheda tecnica, o del tutto inaspettati, perché non rilevati durante le precedenti fasi della sperimentazione. Ed è allora in questa "fase" che entra in gioco un nuovo osservatore: il medico prescrittore che, di fronte ad un evento avverso che insorge in corso di terapia deve indagarne l'origine, attribuendola alla patologia di base, ad una patologia intercorrente o sospettando un'etiologia farmacologica. Il medico è quindi chiamato ad operare una diagnosi differenziale, che includa l'eventualità di una reazione avversa. La naturale conseguenza del sospetto di patologia da farmaci deve essere la compilazione della scheda di reazione avversa che lancia un primo allarme, il quale potrà essere o meno amplificato da altre segnalazioni simili. Così facendo si genera un segnale che, se validato, potrà portare ad una serie di provvedimenti, dalla modifica del foglietto illustrativo al ritiro del farmaco in oggetto, che avranno come fine ultimo la salvaguardia della salute dei pazienti. Questa è la chiave di lettura della farmacovigilanza: uno strumento volto ad aumentare le conoscenze in materia di sicurezza dei farmaci, nel tentativo di colmare le lacune della sperimentazione premarketing a totale beneficio della gente. Dunque, gli operatori sanitari ed in particolare, per le motivazioni sopra enunciate, i MMG devono prendere confidenza con questo strumento ed utilizzarlo come qualsiasi altro "ferro del mestiere", senza considerarlo un onere burocratico o un atto di autoaccusa, come se la reazione avversa fosse una multa da pagare o la conseguenza di una cattiva gestione del paziente. Anzi, un'efficiente rete di farmacovigilanza permette al medico di migliorare la qualità dell'assistenza, cercando di mettere a sua disposizione non farmaci "sicuri", sarebbe utopico pensarli, ma farmaci in cui il rapporto rischio/beneficio sia sempre più favorevole.

QUALI SONO QUESTI MECCANISMI DI SORVEGLIANZA?

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance*

Centre) uno dei requisiti per far funzionare i sistemi di farmacovigilanza è quello di dare "riscontro alla segnalazione", la quale deve servire anche a colmare la lacuna culturale sopra menzionata. Per ogni segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaci dovrebbe essere possibile fornire una documentazione che chiarisca questi punti:

- a) qual è la probabilità che si verifichi?
- b) quando potrebbe verificarsi?
- c) può essere prevista?
- d) ci sono sintomi precoci o alcuni test che possono prevederla e prevenirla?
- e) esiste un trattamento codificato per detta reazione avversa?
- f) avrà effetti a lungo termine?

È intuitivo che senza volontà e finanziamenti non si potrà rispondere in maniera esauriente a queste domande.

TOPICS DEI RAPPORTI GENNAIO, FEBBRAIO E MARZO 2005

Iperplasia endometriale ed ingrossamento delle ovaie da isoflavoni di soia

ADR mai riportata prima per questo farmaco. Tuttavia, un'analisi della letteratura recente ha rivelato la possibilità dell'insorgenza di iperplasie endometriali. Uno studio ha valutato il trattamento a lungo termine (fino a 5 anni) con fitoestrogeni della soia osservando un aumento di incidenza dell'iperplasia endometriale: su 154 pazienti, trattati con 150 mg di isoflavoni per 5 anni, sei (4%) hanno sviluppato iperplasia endometriale, mentre questo evento non si è mai verificato nei 165 controlli trattati con placebo. Gli isoflavoni della soia inducono la proliferazione delle cellule stromali dell'endometrio in vitro. Questi effetti proliferativi si verificano a concentrazioni elevate e hanno comunque frequenza più bassa dell'8-15% rispetto a quella osservata per estradiolo. Attualmente non sembra opportuno raccomandare l'uso a lungo termine di questi fitofarmaci.

Necrosi avascolare della testa del femore da prednisone + budesonide/formoterolo

Nonostante tale ADR non sia riportata nel foglietto illustrativo, è noto come i corticosteroidi possano causarla. Nella banca dati Pharmasearch esiste un'altra segnalazione di necrosi avascolare, causata da metilprednisolone.

Dal punto di vista clinico, esiste una forte correlazione tra una terapia ad alte dosi iniziali e lo sviluppo dell'osteonecrosi. Questa reazione avversa è più frequente nei pazienti in terapia a lungo termine, ma si è manifestata anche in pazienti trattati con basse dosi e per brevi periodi di tempo. Nel 40% dei casi la necrosi è bilaterale.

Dal punto di vista patogenetico, è stato proposto che i corticosteroidi, inducendo iperlipidemia, possano causare mobilitazione grassa con formazione di emboli gassosi che occludono il letto arteriolare osseo.

Disfunzione erettile, dolore addominale, pirosi da tiotropio

La disfunzione erettile non è stata mai segnalata. Non è riportato se il paziente avesse mai sofferto di disturbi dell'erezione; il *rechallenge* positivo tuttavia rafforza l'ipotesi di una ADR da tiotropio.

Nonostante non esistano informazioni cliniche al riguardo, esiste un razionale farmacologico che potrebbe spiegare l'insorgenza dei sintomi. Infatti, studi su animale con lesioni midollari mostrano come somministrare agonisti muscarinici possa ridurre la latenza dell'erezione ed aumentare il numero e la durata dei rapporti sessuali (Vargas VM, et al. *Cholinergic facilitation of erection and ejaculation in spinal cord-transected rats*. Int J Impot Res 2004;16:86-90). Inoltre il 66% dei ratti usati per lo studio dopo somministrazione di muscarina ha raggiunto l'eiaculazione.

Trattandosi di un nuovo farmaco, il cui profilo di sicurezza è ancora sotto osservazione, questa segnalazione potrebbe rappresentare un segnale d'allarme. Pertanto invitiamo tutti i colleghi a chiedere ai propri pazienti in trattamento con tiotropio di eventuali deficit erettili.

Attacco epilettiforme da cefixima

Prima segnalazione di attacco epilettico da farmaco nel database di Pharmasearch.

Le convulsioni sono eventi che raramente possono associarsi a terapia con antibiotici beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobactamici).

Le proprietà epilettogene dei beta-lattamici sono da molto tempo sotto osservazione. Diversi studi sperimentali condotti su varie specie animali hanno mostrato tali proprietà iniettando i diversi beta-lattamici nei ventricoli cerebrali o nello spazio subaracnoideo, con chiara comparsa di convulsioni tonico-cloniche focali o generalizzate. Questa proprietà sembra correlata all'inibizione del sistema del GABA, data la similare struttura della bicucullina (inibitore del GABA) con le penicilline.

Tra le cefalosporine, sembra che quella che ha maggiori proprietà epilettogene sia la cefazolina (De Sarro A, et al. *Relationship between Structure and Convulsant Properties of Some b-Lactam Antibiotics following Intracerebroventricular Microinjection in Rats*. Antimicrob Ag Chemother 1995;39:232-7).

Prulifloxacin: le prime segnalazioni

3 segnalazioni nel mese di Marzo, una nel mese di Febbraio (orticaria). Sembra esserci una inaspettata frequenza di ADR cutanee associate a questo farmaco. Infatti, i fluorochinoloni si associano normalmente ad una bassa frequenza di ADR cutanee, mentre ben più frequenti sono le ADR a carico del sistema muscolo-

scheletrico e del sistema nervoso centrale. A tal proposito, è pervenuta una segnalazione di Atassia, ADR non (ancora?) prevista nel foglietto illustrativo del farmaco.

Citalopram e sanguinamento gengivale

ADR nota, oggetto di recenti lavori scientifici (es. Weinrieb R, et al. *Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding*. Expert Opin Drug Saf 2005;4:337-44). Le piastrine non sono in grado di sintetizzare serotonina, ma la captano dal sangue con un sistema simile a quello utilizzato nel cervello. Gli SSRI inibiscono anche il trasporto piastrinico della serotonina, con la possibilità di manifestazioni emorragiche come ematomi, porpora, epistassi e sanguinamento gengivale. Tale effetto, essendo dipendente direttamente dal meccanismo d'azione degli SSRI, è un effetto di classe. Nel nostro database, le uniche ADR "piastriniche" da SSRI sono associate al citalopram.

Etoricoxib

Il più nuovo e selettivo della famiglia dei COXIB raggiunge il 3° posto come numero di segnalazioni (14), di cui il 28,5% (4) riportano ADR gravi. La Tabella I riporta le ADR (almeno 2 reazioni) da etoricoxib collezionate nel nostro database.

TABELLA I

ADR	SEGNALAZIONI
Edema periferico	6
Malessere	3
Cefalea	2
Prurito	2
Nausea	2
Edema facciale	2
Agitazione	2

Va segnalata una disproporzionalità elevata per gli edemi declivi, che impone particolare attenzione. Pur essendo nota la capacità dei COXIB di causare alterazioni dell'emodinamica renale (riduzione della diuresi?) e di causare proteinuria, quest'ADR non è prevista nel foglietto illustrativo di questo nuovo farmaco. Queste 6 segnalazioni indicano un possibile segnale d'allarme, che dovrebbe comunque essere confermato da ulteriori segnalazioni da parte di altri colleghi o da studi ad hoc.