



REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Naturale non è sicuro

Molti prodotti a base di piante medicinali sono spesso pubblicizzati come più sicuri perché "naturali" e consigliati soprattutto in situazioni nelle quali dovrebbero essere invece usati con maggior cautela, come la gravidanza, l'età pediatrica e l'allattamento. Tale assunto è totalmente errato poiché per la maggior parte di tali prodotti non è disponibile una valida documentazione scientifica che ne attesti l'efficacia (a differenza di quanto accade per i farmaci) e, soprattutto, la sicurezza d'uso, nonostante i principi attivi contenuti posseggano un'attività farmacologica che è estremamente variabile in relazione alla specie utilizzata, al tipo di estratto, di formulazione e di preparazione del prodotto finale. Inoltre l'uso concomitante con altri farmaci può causare interazioni con possibile modifica dell'effetto terapeutico dei farmaci stessi.

Sovente questi prodotti vengono acquistati e utilizzati all'insaputa del medico. Pertanto è importante coinvolgere ed educare gli operatori sanitari, in particolare medici e farmacisti, affinché in presenza di sintomi improvvisi o difficilmente classificabili o di classiche reazioni di intolleranza, prendano anche in considerazione l'ipotesi che il paziente abbia fatto uso di sostanze a base di piante medicinali, fattore troppo spesso trascurato nella raccolta dell'anamnesi.

L'automedicazione con prodotti di derivazione naturale avviene generalmente per risolvere disturbi che il soggetto etichetta come "non gravi". Tutto ciò, oltre a ritardare un appropriato intervento terapeutico con possibile peggioramento della patologia, espone a vari rischi determinando:

- la scelta del prodotto solo sul "sentito dire" (il motivo dell'assunzione del prodotto non si basa cioè sulla conoscenza della sua efficacia);
- l'acquisto di prodotti contenenti numerose piante e/o altri molteplici ingredienti (con aumento del rischio di interazioni);
- l'acquisto dei prodotti attraverso Internet.

Per i prodotti acquistati via Internet alla variabilità intrinseca (concentrazione di principi attivi dipendente da specie e parte di pianta utilizzata, condizioni climatiche di crescita della pianta, tempo di raccolta, tipo di estratto, tipo di formulazione e preparazione del prodotto finito) si aggiunge la difficoltà, da parte del consumatore, di verificare l'effettiva esistenza e la concentrazione degli ingredienti dichiarati in etichetta e la presenza di eventuali contaminanti (metalli pesanti, aflatossine, residui di pesticidi). Da marzo 2002 è attiva una sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti di origine naturale. La segnalazione dell'evento avverso può essere effettuata tramite un'apposita scheda (scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it) da inviare via fax al Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Francesca Menniti-Ippolito Istituto superiore di sanità

Mauro Venegoni, AIFA

OPINIONI

Contributi italiani

Nelle riunioni dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) che si tengono a Londra sono sempre più numerose le discussioni su argomenti messi all'ordine del giorno dall'Italia. E' questo probabilmente un segnale della maggiore attività in farmacovigilanza, dei maggiori contatti che si sono stabiliti con gruppi di clinici e ricercatori, del rapporto con i Centri regionali e con altre strutture del Servizio sanitario nazionale. Per fare qualche esempio, in seguito agli studi del gruppo di Milano sul Parkinson è stato messo in luce il rischio di valvulopatia da cabergolina, che ha portato all'introduzione di una serie di avvertenze sui foglietti illustrativi e alla procedura di arbitro (*referral*) che è attualmente in corso. Il lavoro della Sottocommissione di farmacovigilanza, con la collaborazione del Gruppo farmaci e bambini, ha portato all'introduzione di una controindicazione per i decongestionanti nasali sotto i 12 anni che è attualmente in discussione al Pharmacovigilance Working Party. Per questo argomento è stata utilissima la collaborazione con il Centro antiveneni di Niguarda, di Milano. Il progetto di monitoraggio del farmaco Xigris nelle terapie intensive italiane, finanziato dall'AIFA, ha permesso di avere dati su efficacia, tollerabilità e appropriatezza d'uso che sono stati molto utili nella discussione a livello europeo. Analogamente il progetto Psocare, che valuta appropriatezza, efficacia e sicurezza dei farmaci innovativi per la terapia della psoriasi, potrà dare informazioni preziose. Nei prossimi anni saranno disponibili anche i primi risultati degli studi finanziati coi bandi della ricerca indipendente, che forniranno alle agenzie europee dati non disponibili negli studi sponsorizzati. In questa maniera il contributo dell'Italia all'Agenzia europea si qualifica non solo in termini di quantità, ma anche sotto forma di informazioni prodotte attivamente da ricercatori indipendenti.

È IMPORTANTE SEGNALARE LE REAZIONI DA PIANTE MEDICINALI

- 2 I farmaci che possono dare trombocitopenia
- 4 Il caso di un'iperuricemia da non trattare
- 6 Psoriasi e farmaci biologici: numeri e reazioni
- 8 I dati italiani sulla tossicità da prodotti naturali

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

Le temibili interazioni dell'iperico

OBIETTIVI La redazione della rivista *Prescrire* nella sua sezione dedicata alla vigilanza sui prodotti fitoterapici ha centrato la sua attenzione sull'iperico e sulle possibili interazioni con altri farmaci. Si tratta di effetti frequenti e che in alcuni casi possono dare conseguenze anche gravi.


METODI È stata condotta un'analisi non sistematica della letteratura pubblicata sull'iperico e sulle interazioni con altri farmaci.

RISULTATI L'iperico induce alcuni isoenzimi del citocromo P450 (in particolare l'isoenzima CYP3A4) e l'espressione della glicoproteina P. Tale effetto riduce l'efficacia di molti farmaci che vengono inattivati dal metabolismo epatico. L'attivazione del metabolismo

epatico porta infatti alla demolizione più rapida dei farmaci, con riduzione della loro concentrazione plasmatica. Tale riduzione causa per alcuni farmaci (ciclosporina e tacrolimus) importanti conseguenze cliniche, in quanto sono descritti casi di rigetto d'organo dovuti alla brusca e importante riduzione dei farmaci immunosoppressori somministrati ai soggetti trapiantati. Meno gravi ma comunque rilevanti sono gli episodi di sanguinamento genitale in donne sottoposte a terapia con pillola contraccettiva e trattate con iperico, con 14 casi di gravidanza in Europa descritti in utilizzatrici di pillola la cui azione protettiva è stata ridotta dall'iperico. Tra gli altri farmaci la cui concentrazione plasmatica è ridotta dall'iperico occorre ricordare l'amitriptilina, la digossina, simvastatina e ator-

vastatina, indinavir e nevirapina, il warfarin, con riduzione dell'INR e quindi difficile titolazione del farmaco, l'irinotecan e il metadone.

COMMENTO L'uso dell'iperico non è privo di rischi di interazioni con altri farmaci e deve essere valutato rispetto ad altre terapie già in corso, ricordando che in alcuni casi è sufficiente un'unica somministrazione a causare problemi (per esempio nei soggetti trapiantati e in immunosoppressione). La sua azione negativa può condurre da un lato a una ridotta efficacia terapeutica degli altri farmaci dall'altro a una loro tossicità qualora l'iperico venga interrotto.

 Anonimo. Millepertuis: de nombreuses associations médicamenteuses à risque. *Prescrire* 2007;27:616.

La graduatoria dei farmaci che danno trombocitopenia

OBIETTIVI Attirare l'attenzione sulla trombocitopenia indotta da farmaci, troppo spesso non diagnosticata per le numerose cause di piastrinopenia e la scarsa conoscenza del fenomeno da parte degli operatori sanitari: è questo l'intento di due medici del Medical College del Wisconsin, negli Stati Uniti, che hanno pubblicato sulle pagine del *New England Journal of Medicine* un lungo articolo di revisione.

METODI Gli autori non hanno condotto una revisione sistematica, hanno piuttosto fatto il punto su quanto si sa di questa condizione partendo dai dati pubblicati in letteratura.

RISULTATI Nella maggior parte dei casi la trombocitopenia da farmaci non è riconosciuta; quando viene posta la diagnosi corretta, la sospensione del farmaco porta a una risoluzione dei sintomi quasi immediata, entro uno o due giorni.

I farmaci più spesso in causa (con 5 o più segnalazioni certe in letteratura) sono le eparine, seguite da chinino, inibitori delle piastrine, sali d'oro, alcuni antimicrobici, sedativi e anticonvulsivanti, cimetidina, analgesici, clorotiazide, fludarabina e ossaliplatino. In realtà sono oltre cento le molecole che sono state messe in rapporto con la possibile insorgenza di una trombocitopenia.

COMMENTO La frequenza della trombocitopenia da farmaco è stimata attorno a 10 casi ogni milione di soggetti all'anno. Gli operatori sanitari devono tenere presente questa possibile reazione che può dare conseguenze anche gravi, mentre è facilmente ovviabile interrompendo la terapia in atto.

 Aster R, Bougie D. Drug-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-7.

Cambia il rischio di depres

OBIETTIVI L'associazione tra farmaci antiepilettici e l'insorgenza di disturbi dell'umore è nota da tempo, ma i dati sono sparsi in letteratura. Vengono ora raccolti in una revisione da due neurologi dell'Università di Novara e del London College con l'obiettivo di fornire informazioni utili nella pratica clinica.

METODI È stata condotta una ricerca in letteratura nelle più importanti banche dati, usando come parola chiave i nomi dei principi attivi e accettando sia studi aperti sia serie di casi o studi controllati, suddividendo i risultati per singola molecola.

RISULTATI Sulla base di quanto raccolto, gli antiepilettici possono essere divisi in quattro gruppi rispetto alla loro capacità di causare depressione. Al primo gruppo appartengono barbiturici, vigabatrin e topiramato, farmaci che si associano spesso a sintomi depressivi, con un'incidenza che può arrivare fino al 10% dei pazienti trattati. Il secondo gruppo comprende solo la zonisamide, per cui i dati disponibili sono pochi ma suggeriscono un'incidenza approssimativa di comparsa di disturbi nel 7% dei pazienti. Nel terzo gruppo sono compresi tiagabina, levitracetam e felbamato, che hanno un rischio intermedio di depressione, stimato at-

Tra marijuana e psicosi una relazione pericolosa


OBIETTIVI L'uso sempre più diffuso tra i giovani della marijuana impone di valutarne gli effetti sulla salute. Una revisione sistematica condotta da alcuni psichiatri britannici si è posta l'obiettivo di analizzare i rapporti tra uso di cannabis e rischio di sintomi psicotici persistenti, indipendenti cioè dagli effetti in fase acuta, partendo da alcune osservazioni pubblicate recentemente in letteratura.

METODI È stata condotta una ricerca nelle più importanti banche dati di tutti gli studi longitudinali di popolazione che riportassero informazioni sull'incidenza di sintomi psicotici negli utilizzatori di cannabis. Su 4.804 studi identificati, 35 sono stati inclusi nella revisione.

RISULTATI Il fumo di marijuana aumenta il rischio di psicosi rispetto ai non utilizzatori (odds ratio 1,41, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 1,65): tale relazione è dose-dipendente in quanto il rischio aumenta all'aumentare della quantità della sostanza (per i soggetti che la usano con maggior frequenza l'odds ratio di psicosi è 2,09, limiti di confidenza al 95% da 1,54 a 2,84). Si è osservata anche una relazione, pur se debole, tra cannabis e disturbi affettivi.

COMMENTO I dati ottenuti devono essere confermati da studi controllati e randomizzati. Resta infatti il dubbio che la relazione non sia reale ma sia dovuta a fattori di confondimento, frequenti negli studi longitudinali. Ciononostante gli autori, nell'attesa di avere


certezze, invitano al principio di precauzione: i dati sarebbero infatti sufficienti per mettere in guardia i giovani dall'uso di marijuana.

 Moore T, Zammit S, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.

sione da antiepilettici

torno al 4%. Infine c'è il gruppo delle molecole che hanno un basso rischio di causare depressione (meno dell'1% dei pazienti trattati) o possono avere addirittura un minimo effetto protettivo sui disturbi dell'umore. Di quest'ultimo gruppo fanno parte fenitoina, etosuccimide, carbamazepina, oxcarbamazepina, gabapentin, sodio valproato, pregabalin e lamotrigina. Secondo gli autori della revisione la relazione tra farmaci e depressione sarebbe dovuta a vari meccanismi tra i quali un potenziamento della neurotrasmissione GABAergica, una deficienza di folati o interazioni tra farmaci in caso di politerapia.

COMMENTO Considerata l'alta frequenza di comparsa di sintomi depressivi con alcuni antiepilettici, è importante riconoscere i pazienti che sono a particolare rischio di sviluppare questa reazione. I fattori protettivi sono le terapie con un singolo farmaco, a dosaggi bassi e con incrementi graduali di dose; a maggior rischio sono invece i pazienti che hanno già avuto in passato sintomi depressivi, che hanno una familiarità per la malattia o che sono trattati con più antiepilettici contemporaneamente.

 Mula M, Sander J. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555-67.

Trombi da epoetina

OBIETTIVI Viste le frequenti emotrasfusioni nei soggetti in condizioni critiche in terapia intensiva, un gruppo di ricercatori statunitensi ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina in questi pazienti.

METODI È stato condotto uno studio controllato e randomizzato, somministrando epoetina alfa (40.000 U) o placebo una volta alla settimana per non più di 3 settimane.

RISULTATI A 29 giorni il numero di trasfusioni nei due gruppi era sovrapponibile, ma nel gruppo trattato con epoetina c'era una mortalità significativamente inferiore (hazard ratio 0,79) a fronte di un'aumentata incidenza di eventi trombotici (hazard ratio 1,41). Dati questi confermati anche a 140 giorni.

COMMENTO L'uso dell'epoetina in questi pazienti sembra efficace ma occorre cautela nella dose per i possibili gravi effetti avversi.

 Corwin H, Gettinger A, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965-76.

Alterazioni epatiche da chelidonio

OBIETTIVI Il sistema tedesco di farmacovigilanza lancia un segnale legato all'uso di un'erba medicinale, il chelidonio (*Chelidonium majus*, non più in commercio in Italia), nota anche come erba delle verruche per la sua presunta efficacia, nella tradizione popolare, nel guarire queste lesioni virali.

METODI Sono state raccolte e analizzate le segnalazioni giunte alla rete nazionale di farmacovigilanza della Germania di reazioni avverse epatiche da chelidonio.

RISULTATI L'uso del chelidonio per bocca, utilizzato soprattutto per disturbi digestivi generici, non solo non ha prove di efficacia ma è legato alla comparsa di epatopatie. I casi segnalati sono una quarantina, tra i quali è compreso anche un decesso a causa di insufficienza epatica. Dieci casi

sono stati oggetto di un'analisi più approfondita: nella metà di questi si aveva una grave colestasi. L'interruzione del trattamento ha portato alla risoluzione dell'epatopatia e in un caso la reintroduzione dell'uso dell'erba ha fatto ricomparire le alterazioni epatiche, a conferma dell'azione negativa della chelidonia.

COMMENTO Sono sempre di più le segnalazioni di epatopatie dovute all'uso di erbe disponibili sul mercato a dosaggi incerti e senza bisogno di alcuna prescrizione. Deve essere pertanto sempre più disseminata tra la gente l'informazione che le erbe possono causare problemi alla salute e che non è vero che naturale sia sinonimo di sicuro e salutare.

 Anonimo. Chéridoine et atteintes hépatiques. *Prescrire* 2007;27:620.

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 Luigi Naldi
Centro studi GISED,
USC dermatologia,
Ospedali riuniti, Bergamo

Un'iperuricemia

La storia

Giovanna, 73 anni, ha sempre goduto di ottima salute se si esclude un'ipertensione arteriosa trattata con idroclorotiazide (25 mg al giorno con un buon compenso pressorio). Recentemente, agli esami di controllo, è comparsa un'iperuricemia (8 mg/dl) che si è mantenuta alta nonostante un periodo di restrizione dietetica. Per il persistere dell'iperuricemia, il medico curante prescrive una terapia con allopurinolo, 200 mg *die*. Il farmaco è ben tollerato, tuttavia dopo 3 settimane di trattamento Giovanna inizia a lamentare malessere generale, fotofobia, brividi che si accompagnano alla comparsa di un eritema, al viso e alla parte alta del tronco, intensamente pruriginoso. Il medico, chiamato d'urgenza, trova la paziente prostrata, febbricitante, con un esantema rosso vivo, maculo-papuloso, al viso e al tronco. Nota anche un edema palpebrale e un'iniezione congiuntivale. Sospettando un processo infettivo virale, somministra un antipiretico e si propone di tenere controllata la situazione.

Dopo due giorni il quadro clinico è decisamente peggiorato: l'esantema si è diffuso alla maggior parte del corpo, persiste la febbre con puntate sopra i 39° C, l'edema palpebrale si associa ora a congiuntivite e fotofobia, vi sono erosioni alle labbra e al cavo orale, che rendono penosa l'alimentazione, e in sede genitale, con disuria. Sono anche presenti alcune bolle e aree erose nel contesto dell'esantema. Il medico, a questo punto, ritiene indispensabile un consulto specialistico. Per il dermatologo la diagnosi non presenta dubbi: "sindrome di Stevens-Johnson".

La paziente è ricoverata d'urgenza in un ospedale con possibilità di isolamento e terapia intensiva e viene immediatamente sospeso l'allopurinolo, responsabile della reazione, visto che la prognosi è tanto peggiore quanto più a lungo viene mantenuto il farmaco.¹ Si procede anche alla protezione delle aree di distacco, a una puntigliosa valutazione del danno oculare, al controllo della situazione metabolica con attenzione al bilancio calorico

e all'idratazione. Nonostante i dubbi sul ruolo terapeutico degli steroidi sistemici, si inizia una terapia con questi farmaci. Dopo un ricovero durato 3 settimane, Giovanna si ristabilisce. Il distacco si è mantenuto al di sotto del 10% ed è iniziata una lenta riepitelizzazione. In futuro Giovanna avrà bisogno di controlli oculistici periodici e non dovrà più assumere allopurinolo.

Che cosa dice la letteratura

La sindrome di Stevens-Johnson è una grave reazione cutanea a farmaci, clinicamente correlata con la necrolisi tossica epidermica o sindrome di Lyell. Le due entità sono parte della stessa condizione, ma differiscono per la percentuale di distacco dermo-epidermico:² nella sindrome di Stevens-Johnson è inferiore al 10%, nella sindrome di Lyell è superiore al 30%; distacchi intermedi sono definiti come "sindrome *overlap*". Si tratta di reazioni molto rare, con un'incidenza che non supera alcune unità per milione di abitanti per anno. La sindrome esordisce spesso con febbre alta e sintomi similinfluenzali seguiti da lesioni muco-cutanee, fotofobia e disturbi congiuntivali. Le lesioni cutanee sono caratterizzate ini-

zialmente da macule e papule eritematose che tendono a confluire in grandi chiazze e su cui si sviluppano bolle e aree erose ("spot"), talora con aspetti figurati (lesioni "a bersaglio atipiche"). Evolvendosi le lesioni, si formano ampie aree di distacco con un aspetto che richiama quello di un grande ustionato. Le lesioni mucose sono frequenti a livello congiuntivale, orale e genitale. Le prime manifestazioni compaiono, in genere, dopo 2-4 settimane dall'introduzione del farmaco. Gli esiti a distanza più temibili sono quelli oculari:³ metaplasia squamosa del bordo della congiuntiva palpebrale, trichiasi, neovascolarizzazione della cornea e della congiuntiva. La mortalità è inferiore al 10% per la sindrome di Stevens-Johnson mentre può arrivare al 60% per quella di Lyell. Nella diagnosi differenziale va tenuto presente l'eritema polimorfo minore o maggiore, caratterizzato da lesioni

**OCCORRE
SOSPENDERE
IL FARMACO
RESPONSABILE**

I farmaci che più spesso danno una sindrome di Stevens-Johnson (in ordine di rischio relativo, limitato ai primi due mesi di esposizione, calcolato nell'ambito di uno studio caso-controllo)⁵:

1. SULFAMIDICI (RISCHIO RELATIVO 172)
2. CARBAMAZEPINA (RISCHIO RELATIVO 90),
3. FENITOINA (RISCHIO RELATIVO 53),
4. OXICAMS (RISCHIO RELATIVO 52)
5. ALLOPURINOLO (RISCHIO RELATIVO 52)
6. FENOBARBITAL (RISCHIO RELATIVO 45)

da non trattare

cutanee “a bersaglio” tipiche associate o meno a lesioni mucose e spesso correlato a infezioni virali.² Al contrario, la sindrome di Stevens-Johnson è attribuibile quasi solo a farmaci (vedi elenco sopra).⁵

I meccanismi patogenetici non sono chiari, si tratta comunque di una reazione immunologica cellulo-mediata rivolta contro il farmaco responsabile con apoptosi cellulare e citotossicità.^{6,7} C'è anche una predisposizione genetica, legata a vari geni,⁸ e ci sono fattori predisponenti come l'infezione da HIV, malattie reumatologiche e oncologiche o una storia di radioterapia.⁵

Il commento

Un'iperuricemia farmaco-indotta, in gran parte prevedibile e asintomatica, spinge il medico alla prescrizione di un trattamento farmacologico per la riduzione dei livelli di acido urico che, a sua volta, scatena una reazione idiosincrasica molto grave. Questa è stata la catena degli eventi. L'associazione fra trattamento con diuretici tiazidici e dell'ansa e aumento della uricemia è ben nota. Il meccanismo sembra, almeno in parte, connesso con un aumentato riassorbimento tubulare degli urati nell'ambito di un più generale incremento del riassorbimento di sodio e altre sostanze a livello del tubulo prossimale conseguente alla contrazione del volume plasmatico per la perdita di elettroliti e liquidi indotta dai diuretici stessi. Non è esclusa anche una più diretta interferenza dei diuretici sui processi di riassorbimento e di secrezione degli urati a livello renale.

Si definisce come iperuricemia asintomatica un valore di urati nel siero superiore a 7 mg/dl in assenza di gotta o nefrolitiasi. Il rischio di artrite gottosa associato a iperuricemia è spesso sopravvalutato. Nell'ambito del Normative Aging Study, che ha seguito oltre 2.000 maschi adulti per 15 anni, l'incidenza cumulativa di artrite gottosa per valori di urati nel siero fino a 8 mg/dl era pari a 2% e saliva al 19% per valori tra 9 e 10 mg/dl.⁹

In generale, non si consiglia alcuna terapia farmacologica

per il trattamento dell'iperuricemia asintomatica. Il riconoscimento di un'iperuricemia asintomatica dovrebbe, in primo luogo, indurre il medico a identificare la causa del-

l'aumento degli urati correggendola ove possibile. Accanto alle rare sindromi di Stevens-Johnson e di Lyell, l'allopurinolo può indurre a livello cutaneo la comparsa di esantemi (in circa il 2% dei soggetti trattati), orticaria e una rara sindrome da

ipersensibilità, definita con l'acronimo DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) caratterizzata da febbre, esantema, eosinofilia e interessamento d'organo (soprattutto epatico e renale).¹⁰

DUE SINDROMI DISTINTE PER GRAVITÀ

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Doval I, LeCleach L, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
2. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24.
3. Chang YS, Huang FC, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26:123-9.
4. Guégan S, Bastuji-Garin S, et al. Performance of the Scortten during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
5. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600.
6. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490.
7. Nassif A, Bensussan A, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-15.
8. Hung SI, Chung WH, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.
9. Champion EW, Glynn RJ, et al. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-6.
10. Peyrière H, Dereure O, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155:422-8.

Reazioni avverse da farmaci biologici nella psoriasi

PREMESSA

In questi ultimi anni si è reso disponibile un crescente numero di farmaci biologici per il trattamento di diverse malattie, tra cui la psoriasi. L'introduzione di queste nuove molecole, se da un lato rappresenta un avanzamento nella cura della psoriasi con grandi speranze in termini di efficacia clinica e di miglioramento della qualità di vita dei pazienti, dall'altro suscita qualche perplessità per la carenza di dati di sicurezza a lungo termine, visto che si tratta di una malattia cronica.

Per tale motivo, il 25 giugno 2005 è stato avviato in Italia il progetto Psocare finanziato dall'AIFA con lo scopo di monitorare la prescrizione dei nuovi farmaci sistemici per la psoriasi e di valutarne i risultati a lungo termine.

I nuovi farmaci biologici autorizzati per il trattamento della psoriasi sono l'etanercept, l'infliximab e l'efalizumab. Il loro uso è indicato nei pazienti che non rispondono alle terapie sistemiche convenzionali (metotrexato, acitretina, ciclosporina) o per i quali vi è una controindicazione o un'intolleranza all'uso.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Dal 2001 al 2 settembre 2007 (data ultima di ricerca prima della pubblicazione di questo numero di *Reazioni*), sono state inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza 111 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci biologici (etanercept, infliximab ed efalizumab) impiegati per il trattamento della psoriasi (vedi figura 1).

Le prime segnalazioni (il 10% del totale) riguardano reazioni avverse insorte prima dell'avvio del progetto Psocare, ovvero negli anni 2003 e 2004, quando ancora questi farmaci non avevano l'indicazione terapeutica per il trattamento della psoriasi a placche o dell'artrite psoriasica. Probabilmente essi sono stati prescritti attraverso altre modalità come l'uso *off label* dei farmaci, la legge n. 648/94 o altre ancora.

Dopo l'avvio del progetto Psocare, che coincide con le prime registrazioni dei biologici per il trattamento della psoriasi, il numero dei pazienti in terapia è notevolmente aumentato raggiungendo il numero complessivo di 4.432.

Nel 2006 (vedi figura 2), l'unico anno con i dati completi, il 57% dei pa-

zienti è stato trattato con etanercept (1.736), il 24% con efalizumab (735) e il 18% con infliximab (555).

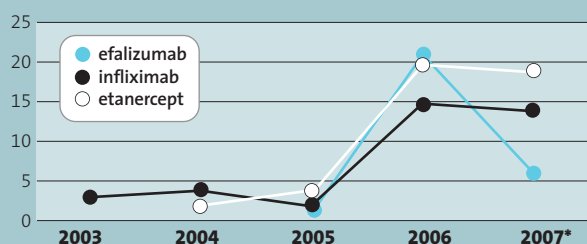
L'andamento temporale del numero delle segnalazioni, in termini di valore assoluto, mostra un incremento molto marcato tra il 2005 e il 2006 (vedi figura 1). Questo incremento è da ricollegare all'aumento del numero dei pazienti trattati con i farmaci biologici. Infatti, il tasso di segnalazione, calcolato sulla base dei dati di prescrizione provenienti dai centri Psocare, non solo non è in aumento ma, al contrario, mostra un lieve calo tra il 2005 e il 2006 con una leggera ripresa nei primi otto mesi del 2007 (vedi figura 3).

La terapia con i farmaci biologici sembra essere ben tollerata: infatti nel 54% dei casi le reazioni avverse riportate nelle segnalazioni sono state definite come non gravi, il 42% come gravi mentre in una minoranza dei casi (4%) il livello di gravità non è stato definito. Nessuna segnalazione ha avuto un esito fatale.

Il rapporto maschi/femmine è pari a 1,7 (70 maschi e 41 femmine) e l'età media a 51 anni.

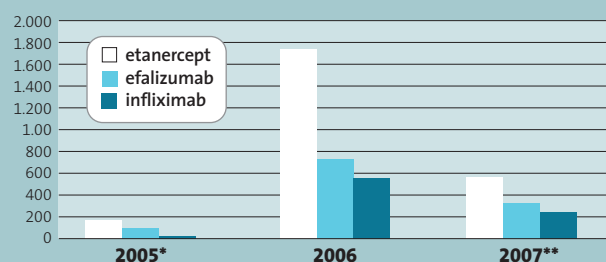
Prendendo in considerazione le se-

FIGURA 1 - ANDAMENTO TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONI DEI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI



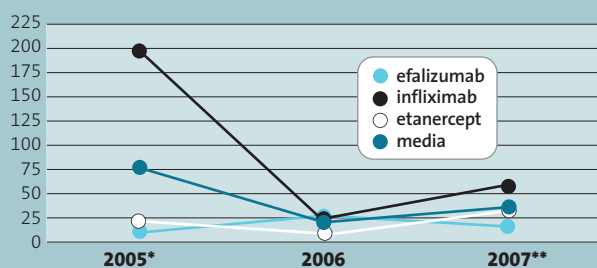
* dati aggiornati al 2 settembre 2007

FIGURA 2 - DATI DI PRESCRIZIONE PROVENIENTI DAI CENTRI PSOCARE



* dati a partire dal 25 giugno 2005 ** dati aggiornati al 2 settembre 2007

FIGURA 3 - TASSO DI SEGNALAZIONE PER MILLE PAZIENTI TRATTATI



* dati a partire dal 25 giugno 2005 ** dati aggiornati al 2 settembre 2007

FIGURA 4 - GRAVITÀ DELLE REAZIONI AVVERSE PER CIASCUN PRINCIPIO ATTIVO

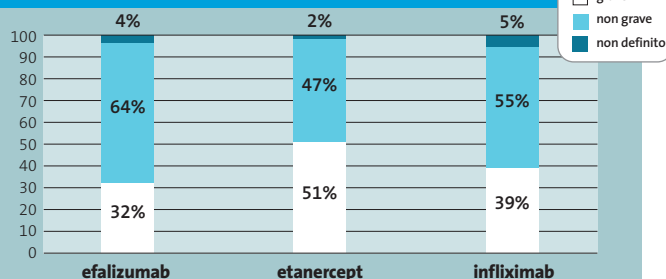


TABELLA 1 – REAZIONI AVVERSE (IN ORDINE DI FREQUENZA) DA FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI

Classificazione sistemica organica		%	% cumulativa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	38	21	21
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	24	13	34
Infezioni e infestazioni	22	12	47
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	15	8	55
Patologie del sistema nervoso	13	7	62
Patologie vascolari	12	7	69
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	11	6	75
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	9	5	80

gnalazioni di ciascun principio attivo, si osserva che il maggior numero di segnalazioni di efalizumab (64%) e di infliximab (55%) riguarda reazioni avverse non gravi mentre il maggior numero dei casi di etanercept (51%) è relativo a reazioni avverse gravi (vedi figura 4).

La maggior parte dei casi segnalati si è verificata in media dopo 186 giorni terapia (con un intervallo temporale da 1 a 1.399 giorni). In particolare, per l'etanercept, il farmaco con il maggior numero di segnalazioni, la media della durata del trattamento è pari a 180 giorni, per l'infliximab a 242 e per l'efalizumab a 119 giorni. Nella tabella 1 sono raggruppate, per classificazione sistemica organica, le reazioni avverse che si verificano con maggiore frequenza.

Meritano particolare attenzione le reazioni avverse relative alle "infezioni e infestazioni", alle "patologie del sistema nervoso" e ai "tumori benigni, maligni e non specificati".

Nell'ambito delle infezioni, le reazioni avverse più frequentemente descritte sono state la polmonite e l'herpes zoster. È stato anche riportato un caso di tubercolosi e uno di sepsi. Nella maggior parte dei casi (52%) è stato necessario ricorrere all'ospedalizzazione e in un solo caso è stato segnalato il pericolo di vita.

Per quanto riguarda le patologie del sistema nervoso, esse sono state nell'85% dei casi gravi (3 invalidità, 7 ospedalizzazioni e un caso di pericolo di vita). Tra le reazioni descritte si annoverano la neurite, la poliradicolo-neuropatia demielinizzante, l'attacco ischemico transitorio e la paresi.

Nonostante siano state riportate 9 se-

gnalazioni di reazioni avverse tumorali, non è ancora dimostrata una correlazione tra la somministrazione dei farmaci biologici e l'aumento del rischio di cancro. Considerata tuttavia la gravità di questa reazione, è fondamentale un attento monitoraggio nella pratica clinica con questi farmaci.

CONCLUSIONI

La psoriasi colpisce circa il 2,7% della popolazione adulta italiana e, nel 10% dei casi, la forma è grave e complicata.

Attualmente in Italia la prescrizione dei farmaci biologici per il trattamento della psoriasi è condizionata dalla compilazione della scheda del progetto Psocare. Tale progetto permetterà di ottenere importanti dati che riguardano l'efficacia di questi nuovi farmaci, la loro sicurezza e la loro appropriatezza d'uso.

I dati di utilizzo associati ai dati della Rete nazionale di farmacovigilanza permetteranno di seguire eventuali segnali di allarme che altrimenti passerebbero inosservati.

I FARMACI BIOLOGICI

Etanercept

È una proteina di fusione p75 Fc dei recettori del fattore di necrosi tumorale umano ricombinante prodotta nelle cellule ovariche del criceto cinese. Si tratta di un inibitore competitivo del TNF che si lega a quest'ultimo e lo rende inattivo dal punto di vista biologico impedendogli di legarsi ai rispettivi recettori cellulari. È autorizzato per il trattamento della psoriasi a placche (*Gazzetta Ufficiale* n. 146 del 25 giugno 2005) e dell'artrite psoriasica (*Gazzetta Ufficiale* n. 59 del 12 marzo 2007).

Infliximab

È un anticorpo chimerico, umano-murino,

monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile sia a quella transmembrana del TNF alfa. L'infliximab forma rapidamente complessi stabili con il TNF alfa umano, portandone alla perdita dell'attività biologica. È autorizzato per il trattamento della psoriasi a placche (*Gazzetta Ufficiale* n. 68 del 22 marzo 2006) e dell'artrite psoriasica (*Gazzetta Ufficiale* n. 136 del 14 giugno 2005).

Efalizumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega specificamente alla subunità CD11a dell'LFA-1

(Lymphocyte Function-associated Antigen-1), una proteina di adesione della superficie delle cellule leucocitarie. Attraverso tale meccanismo, l'efalizumab inibisce il legame tra LFA-1 e ICAM-1 interferendo con l'adesione dei linfociti T ad altri tipi di cellule e svolgendo così un'azione immunosoppressiva selettiva. È autorizzato per il trattamento della psoriasi a placche (*Gazzetta Ufficiale* n. 146 del 25 giugno 2005)

Ulteriori dati sui farmaci e sulla loro sicurezza sono disponibili nel sito del Progetto Psocare: <http://psocare.it>.

Segnalazioni di reazioni epatiche da prodotti contenenti erbe

Dal 2002, dopo una fase pilota, è attivo un sistema di sorveglianza nazionale delle sospette reazioni avverse da prodotti a base di erbe o altri componenti naturali.

Le sospette reazioni avverse, osservate e descritte in un'apposita scheda, sono raccolte e gestite dall'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto di un gruppo multidisciplinare di esperti che contribuisce alla valutazione delle situazioni più gravi e complesse.

La scheda per la segnalazione può essere scaricata dal sito www.epicentro.iss.it e inviata tramite fax all'Istituto Superiore di Sanità.

Una copia delle segnalazioni viene inoltrata dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco per gli eventuali interventi regolatori di propria competenza. Da aprile 2002 ad agosto 2007 sono state raccolte 252 segnalazioni di sospette reazioni avverse da prodotti di origine naturale, nella maggior parte dei casi a base di erbe (vedi grafico); 24 segnalazioni (9,5% del totale) hanno riguardato reazioni epatiche (14 in donne e 10 in uomini). L'età dei pazienti coinvolti varia da un minimo di 16 anni a un massimo di 81 anni.

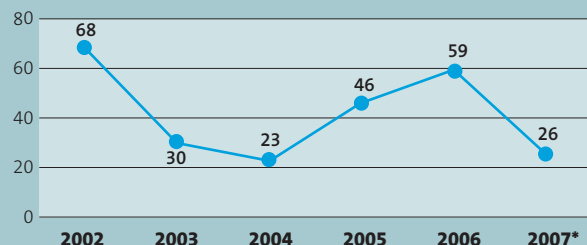
Nella tabella sotto viene riportato il numero dei casi segnalati per tipologia di epatopatia descritta.

Le reazioni epatiche sono risultate associate all'assunzione di tisane o bevande a base di erbe, preparate artigianalmente secondo ricette considerate "tradizionali", oppure di integratori alimentari contenenti sostanze vegetali e di prodotti erboristici.

REAZIONI EPATICHE IN ITALIA DA PRODOTTI CONTENENTI ERBE

tipo di epatopatia	numero di casi
epatite acuta	6
aumento delle transaminasi	6
epatite acuta tossica	4
epatite colestatica	4
epatopatia acuta	1
epatite	1
epatopatia colestatica	1
epatite autoimmune	1
totale	24

DISTRIBUZIONE PER ANNO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI NATURALI



* dati aggiornati ad agosto 2007

In due casi sono stati sospettati due diversi prodotti omeopatici complessi e in un caso una preparazione galenica costituita da un'associazione di principi attivi e di alcune erbe. Alcuni pazienti erano sottoposti a terapie farmacologiche concomitanti per la presenza di una malattia di base.

Le sostanze sospettate di aver causato le reazioni epatiche sono molteplici: in alcuni casi, come quelli associati a *Chelidonium majus* (n=2, vedi anche pagina 3 di questo stesso numero) e alla *Serenoa repens* (n=2), sono state assunte da sole, in altri, invece, sotto forma di miscele di piante officinali contenute in uno o più prodotti.

L'identificazione dell'esatta composizione del prodotto è una delle principali difficoltà nella valutazione di questi casi, soprattutto se si tratta di preparati "tradizionali" o di prodotti erboristici.

Il numero delle segnalazioni fino a oggi pervenute non è molto diverso da quanto riportato anche in altri sistemi di sorveglianza di questi prodotti.

Sono da sottolineare la gravità e gli esiti delle reazioni; in alcuni casi, solo un'attenta e paziente anamnesi ha messo in luce l'utilizzo di prodotti considerati erroneamente innocui dai pazienti in quanto "non farmaci" e perché di origine naturale.

L'abitudine a usare prodotti per fini salutistici e rimedi alternativi per patologie minori da automedicazione è sempre più diffusa e andrebbe accuratamente indagata dal medico in presenza di segni e sintomi non giustificabili da altre cause e comunque prima di prescrivere una terapia farmacologica.

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 5 - settembre 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
Francesca Menniti-Ippolito, Luigi Naldi, 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

POSTE ITALIANE SPA - Sped. in abb. Post. DI 353/2003 (convertito in legge 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DCB Milano. Iscrizione al registro degli Operatori di comunicazione n. 4841 del 21/11/2001. 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.