

Analisi dei segnali: primo semestre 2008

La finalità del monitoraggio delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci è quella di permettere l'identificazione, quanto più precocemente possibile, di "segnali" da valutare ed approfondire eventualmente con altre metodiche di farmacovigilanza attiva e consentire infine l'adozione di misure appropriate per rendere più sicuro l'uso del farmaco.

Il segnale, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – *"Informazione segnalata su una possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco, non nota o non completamente documentata in precedenza. Di solito è necessaria più di una segnalazione per generare un segnale, in relazione alla gravità dell'evento e della qualità dell'informazione"*, fa ipotizzare un problema di sicurezza in precedenza non evidenziato o non sufficientemente documentato.

La ricerca del segnale all'interno di un database di segnalazioni richiede un approccio sistematico, uno screening periodico che consenta di selezionare e quantificare le associazioni farmaco-evento di possibile interesse (per la novità, l'aumentata frequenza o gravità, ecc.) confrontate con il background del database secondo criteri statistici prefissati.

In Italia l'analisi dei segnali viene condotta semestralmente dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con i Centri Regionali per la farmacovigilanza.

L'analisi è condotta in modo semiautomatico con un'esportazione preliminare dei dati, il raggruppamento dei farmaci per principio attivo e delle reazioni per *preferred term*, l'individuazione delle coppie farmaco-evento e la misura della loro disproporzionalità rispetto all'intero database, attraverso il calcolo del *Proportional Reporting Rate* (PRR)*. In questo modo sono definiti come segnali le coppie che hanno un PRR > 3 con un numero di casi maggiore o uguale a 2 nel semestre.

* Il PRR misura, all'interno di un database, il rapporto tra la proporzione di casi di una reazione osservata con un farmaco rispetto al numero di tutte le reazioni per lo stesso farmaco e la proporzione di casi della stessa reazione osservata con tutti i farmaci rispetto al totale delle reazioni osservate con tutti i farmaci.

L'analisi del primo semestre 2008 è stata condotta su 5018 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (i vaccini sono stati esclusi) inserite tra il 1 gennaio ed il 30 giugno del 2008 e sono state identificate inizialmente 5840 coppie farmaco-reazione confrontate con il background del data base.

Per tutte le associazioni che potenzialmente potevano essere prese in considerazione in base allo screening quantitativo, è stata effettuata una valutazione del caso in riferimento alla qualità del dato, alla gravità, alla presenza di altri farmaci sospetti o concomitanti in grado di giustificare la reazione, alla notorietà della reazione considerando le informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ed in letteratura.

Al termine di questa seconda fase non sono stati identificati segnali nuovi, ma sono state estrapolate alcune

La ricerca del segnale richiede un approccio sistematico, uno screening periodico che consenta di selezionare e quantificare le associazioni farmaco-evento di possibile interesse.

associazioni farmaco-reazione che, pur non avendo la forza e le caratteristiche del segnale, sono state considerate di particolare interesse per i medici.

In qualche caso si tratta di singole reazioni inattese, in altri di reazioni recentemente messe in evidenza o ancora sotto valutazione a livello internazionale; in altri ancora di reazioni già presenti nel RCP sulle quali è opportuno richiamare l'attenzione.

Vengono pertanto di seguito presentati rapporti sintetici su alcune delle associazioni evidenziate, tenendo presente che si tratta di sospetti segnali e che sarà importante seguirne l'evoluzione nel database. Bisognerà inoltre vedere se e quali associazioni tenderanno ad au-

mentare, considerare l'entità dell'esposizione al farmaco, se saranno mantenute le stesse caratteristiche delle segnalazioni iniziali o se si registreranno cambiamenti.

Per i casi in cui il segnale tenderà a rinforzarsi sarà fondamentale acquisire elementi da altri database e quindi scambiare le informazioni con altre autorità regolatorie.

Maggiori dettagli sulle singole associazioni emerse nel primo semestre del 2008 saranno pubblicati sui prossimi numeri della rivista Reazioni, mentre all'inizio del 2009 sarà effettuata l'analisi complessiva dei segnali del 2008.

Acitretina e ipertrigliceridemia/ ipercolesterolemia

Nel corso del primo semestre 2008 sono stati segnalati alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 2 casi di ipertrigliceridemia associati all'uso di acitretina. Nella banca dati sono presenti in totale 3 casi di ipertrigliceridemia ed 1 caso di ipercolesterolemia.

L'acitretina è un retinoide aromatico di sintesi attualmente usato per il trattamento della psoriasi grave.

Nel RCP del farmaco viene raccomandata la valutazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi ogni 1-2 settimane durante le prime 8 settimane dall'inizio della terapia e la sospensione della terapia qualora modificazioni della dieta o aggiustamenti del dosaggio non si rivelino efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo e trigliceridi.

Adalimumab, etanercept, infliximab e tumori

Nel primo semestre del 2008 sono state inserite in rete 11 segnalazioni di tumori associate all'utilizzo farmaci anti TNF (tabella I): in 9 casi si tratta di donne e in due di uomini.

L'insorgenza di neoplasie maligne è prevista nei RCP di tutti e tre i medicinali citati, e da gennaio 2001 a giugno 2008 le patologie tumorali costituiscono il 12% delle segnalazioni ricevute per adalimumab, 8,6% per etanercept e il 7,2% per l'infliximab. Le segnalazioni

Tabella I. Segnalazioni di tumori associate a farmaci anti TNF (primo semestre 2008).

Tumore	Età	Sesso	Farmaco sospetto	Durata	Motivo d'uso
1. Epatelioma basocellulare	68	F	adalimumab	15 mesi	psoriasi
2. Fibroma uterino	41	F	adalimumab metotrexato	19 mesi 2 mesi	artrite reumatoide
3. Adenocarcinoma endometrioido	48	F	adalimumab metotrexato	10 mesi	artrite reumatoide
4. Adenocarcinoma del colon	45	F	adalimumab	24 mesi	spondilite anchilosante
5. Adenocarcinoma mammella	48	F	etanercept	19 mesi	artrite psoriasica
6. Linfoma anaplastico a grandi cellule di tipo cutaneo	73	M	etanercept	33 mesi	psoriasi
7. Neoplasia colon, tumore peritoneo, metastasi epatiche	44	F	etanercept metotrexato	18 mesi 45 mesi	artrite reumatoide
8. Carcinoma della bocca	48	F	etanercept	27 mesi	artropatia psoriasica
9. Linfoma di Hodgkin	34	M	infliximab adalimumab acitretina	8 mesi 12 mesi	artrite psoriasica
10. Adenocarcinoma della mammella	46	F	infliximab	6 mesi	parapsoriasi
11. Epatocarcinoma	74	F	infliximab etanercept	16 mesi 36 mesi	artrite reumatoide

spontanee suggeriscono solo una sospetta associazione tra tumori ed uso di farmaci anti TNF, questa possibilità è all'esame di tutte le agenzie regolatorie.

Etoricoxib e anomalie visive

Nella RNF sono stati segnalati 8 casi di anomalie visive, quali emorragia congiuntivale, fotofobia, visione offuscata, associati ad etoricoxib, con 6 dechallenge ed 1 rechallenge positivi. Il tempo di latenza medio degli eventi è stato di 4,1 giorni. La comparsa di disturbi visivi è probabilmente legata all'inibizione dei prostanoidei che regolano il flusso sanguigno retinico. La visione offuscata è riportata nel RCP.

Etoricoxib e alterazioni del gusto (altri farmaci)

Nel corso del primo semestre 2008 è pervenuta una segnalazione di disgeusia da etoricoxib, farmaco COX-2 inibitore immesso in commercio in Italia nel 2004. La banca dati italiana contiene 2 segnalazioni di questa reazione, entrambe attribuite all'etoricoxib (anno 2006-2008); una ulteriore segnalazione più datata riguarda il celecoxib (anno 2000) ed un'altra ancora il rofecoxib (anno 2000; ritirato dal commercio italiano nel 2004 per gravi effetti cardiovascolari). I casi si riferiscono a tre donne di 35, 73 e 66 anni ed un uomo di 60 anni; il tempo di latenza della reazione varia da alcuni giorni fino a tre mesi dopo l'inizio della terapia. In due casi la reazione si è risolta completamente, in uno l'esito non è stato riportato e nel più recente le condizioni sono stazionarie.

Exenatide e pancreatite

Nella RNF è stato segnalato un caso riguardante una donna di 76 anni che, dopo 1 mese di terapia con l'antidiabetico exenatide 10 mcg/die, ha sviluppato pancreatite, risoltasi alla sospensione del farmaco. La paziente assumeva da anni metformina, atenololo, ASA, atorvastatina, pantoprazolo, ramipril, pregabalin.

Se si sospetta una pancreatite, è necessario sospendere immediatamente il farmaco. Bisogna porre particolare attenzione alla comparsa di dolore addominale persistente che può anche accompagnarsi a nausea/vomito.

Un altro caso è stato registrato dopo il primo semestre e riguarda un uomo di 65 anni che ha manifestato pancreatite acuta dopo due mesi e mezzo di trattamento con exenatide.

L'exenatide è stato commercializzato in Italia a partire da febbraio 2008 e la pancreatite è riportata nel RCP.

Nell'ottobre del 2007, la FDA aveva lanciato un'allerta sulla possibilità di insorgenza di pancreatite a seguito di alcune segnalazioni spontanee.

Flutamide ed insorgenza di epatite nella donna

Nel semestre del 2008 è pervenuta una segnalazione di epatite acuta con ittero insorta in una donna di 49 anni trattata per quattro mesi con flutamide per alopecia. Dal 2001 a giugno 2008 sono stati segnalati otto casi di reazioni avverse insorte in donne, in sette dei quali la reazione era a carico del fegato: tre epatiti fulminanti (una ad esito fatale), un ittero colestatico, un danno epatocellulare, una epatite tossica e una epatite acuta del 2008. In cinque casi la reazione è stata osservata in pazienti con età inferiore a 25 anni, negli altri due casi le pazienti avevano 49 e 56 anni; tre erano state trattate con flutamide per irsutismo e tre per alopecia, nel settimo caso l'indicazione non è stata riportata.

La flutamide è stata registrata per il trattamento del carcinoma prostatico e l'uso del medicinale è indicato solo nei pazienti di sesso maschile. Le reazioni epatiche, comprese le epatiti ad esito fatale, sono riportate negli stampati del prodotto.

Montelukast e reazioni psichiatriche in pediatria

Nella RNF sono stati riportati 12 casi di reazioni psichiatriche in bambini trattati con il farmaco antiasma montelukast, riguardanti svariati sintomi, quali disturbi della personalità o dell'umore, irritabilità, inappetenza, insonnia, aggressività, paroniria, amnesia, disturbi della concentrazione e dell'apprendimento. Nel RCP del farmaco sono descritte alcune delle reazioni psichiatriche segnalate. Un recente studio svedese ha evidenziato un numero elevato di eventi psichiatrici da montelukast nei bambini e sottolinea la necessità di ulteriori dati per verificare questo segnale.

Tadalafil e ipertensione

Nella RNF sono stati segnalati 3 casi di ipertensione da tadalafil. L'ipertensione si è manifestata con dispnea, diarrea, vomito, broncospasmo in un paziente, ed in un altro caso con dispnea, emicrania, parestesia, tremori, vertigini. Nella RNF sono presenti anche 4 schede di ipertensione associata a sildenafil. L'evento è descritto nel RCP, ma la relazione causale non è stata ancora chiarita, anche alla luce del fatto che gli inibitori della fosfodiesterasi-5 sono per lo più associati ad ipotensione.

bif