

## Le caratteristiche degli errori con i farmaci

Un errore nella terapia è “una mancanza, un difetto nelle varie fasi del trattamento che provoca un danno, reale o anche solo potenziale, al paziente”.

Il processo del trattamento è ampio, include i momenti dell'indagine diagnostica, della prevenzione e della terapia vera e propria e riguarda sia i farmaci classici, sia i biologici, sia le cellule. Esso parte dalla produzione del farmaco e arriva alla prescrizione, alla dispensazione, alla somministrazione, fino al monitoraggio. Tutti quelli che hanno a che fare con i farmaci dovrebbero osservare standard di comportamento adeguati per assicurare che l'errore non si verifichi o si verifichi raramente. Non ci sono dati certi sulla frequenza degli errori, comunque in 24 studi sono emerse stime variabili dal 4% all'84% delle prescrizioni, variabilità in parte dovuta alle differenze nelle definizioni usate. Gli errori in quest'ambito possono verificarsi in quattro modi:

- 1. Mancanza di conoscenza**, per esempio si somministra della penicillina senza aver chiesto al paziente se è allergico. E' importante che il prescrittore sia formato al riguardo e che sia aggiornato sui farmaci e sul paziente che ha di fronte. La prescrizione computerizzata e il controllo incrociato (per esempio da parte di infermieri o farmacisti) può intercettare ed evitare questo tipo di errori.
- 2. Uso di cattive regole o cattiva applicazione di buone regole**, per esempio si inietta del diclofenac nella coscia invece che nel gluteo. Per evitare questo tipo di errore occorre che ci siano buone regole e programmi di formazione affiancati dall'uso di sistemi di prescrizione computerizzata.
- 3. Errori legati ad azioni sbagliate (sviste)**, per esempio leggere o prescrivere diliazem al posto di diazepam. Bisogna creare condizioni che riducano al minimo questo tipo di errore, per esempio evitando le distrazioni (vedi anche *Reazioni* n. 17-2010 pagina 3), usando etichette chiare o identificatori certi come i codici a barre e facendo controlli incrociati. Errori tecnici, per esempio mettere troppo cloruro di potassio in una flebo, sono evitabili usando *check-list*, sistemi di sicurezza e *reminder* computerizzati.
- 4. Errori legati a difetti di memoria (lapsus)**, per esempio somministrando penicillina a un paziente che si sa essere allergico. Sono errori difficili da evitare ma è possibile intercettarli con sistemi computerizzati e di controllo incrociato.

Un ambiente non punitivo, privo di biasimo, incoraggia la segnalazione degli errori fatti o evitati all'ultimo. L'analisi delle cause dell'errore è indispensabile per anticipare i futuri errori. Come visto gli errori con i farmaci possono avere svariate cause ed essere evitabili in molti modi. Tutti i prescrittori dovrebbero essere coscienti della possibilità di fare errori, mettendo in atto tutto quanto possibile per ridurre il rischio.

Jeffrey Aronson

Dipartimento di cure primarie, Rosemary Rue Building, Headington, Oxford

### IN PRIMO PIANO

## Ketoprofene per uso topico: le misure per ridurre il rischio

Il 22 Luglio 2010 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA), ha espresso parere favorevole al mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ketoprofene per uso topico, considerando positivo il loro rapporto beneficio/rischio.

La revisione di questi medicinali era stata avviata in seguito alla richiesta dell'Agenzia francese, con apertura di una procedura di *referral*, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/EC, per il rischio di reazioni di fotosensibilizzazione e di cosensibilizzazione con l'octocrylene (un filtro solare chimico che è presente in numerosi cosmetici e prodotti per la cura della persona).

Dopo aver esaminato tutti i dati di sicurezza disponibili, compresi i dati provenienti dalle segnalazioni degli Stati membri dell'Unione Europea e i dati forniti dalle aziende farmaceutiche interessate, il CHMP ha concluso che il rischio di reazioni fotoallergiche gravi è molto basso (1 caso ogni 1.000.000 di pazienti trattati) e che può essere ridotto con specifiche misure di minimizzazione del rischio, da implementare in modo armonizzato in tutti i paesi dell'UE.

Una delle più importanti misure regolatorie è che questi medicinali non saranno più di automedicazione ma potranno essere disponibili solo dietro presentazione di ricetta medica. Le informazioni contenute negli stampati di tali prodotti dovranno essere uguali in tutta Europa e quindi dovrà essere avviato un processo di armonizzazione congiuntamente a una campagna di informazione periodica sul corretto impiego di tali medicinali. L'impatto delle misure verrà valutato dal CHMP dopo tre anni dalla loro introduzione.

Queste misure regolatorie saranno implementate non appena la Commissione europea avrà recepito le raccomandazioni del CHMP con l'emanazione di una decisione che a quel punto sarà vincolante per tutti gli Stati membri dell'UE.

Laura Sottosanti  
AIFA

- 3 Diabete, vitamine del gruppo B e metformina
- 4 I danni della tossina botulinica per uso estetico
- 6 Rischio trombosi da Ranibizumab intravitreale?
- 7 Un'indagine sugli errori terapeutici

### REAZIONI ONLINE

BASTA COLLEGARSI AL SITO  
WWW.AGENZIAFARMACO.IT  
E CLICCARE NELLA SEZIONE  
“INFORMAZIONE SCIENTIFICA”  
SU “REAZIONI ONLINE” PER AVERE  
A DISPOSIZIONE NOTIZIE SEMPRE  
AGGIORNATE DI FARMACOVIGILANZA

## Non usare l'acido valproico nel primo trimestre di gravidanza

**OBIETTIVI** E' noto che l'acido valproico è preso come antiepilettico nel primo trimestre di gravidanza è associato a un rischio aumentato di spina bifida. Poco si sa invece su eventuali rischi di altre malformazioni congenite. Per questo il gruppo EUROCAT, che tiene il Registro europeo di sorveglianza delle anomalie congenite ha condotto una ricerca in due fasi.

**METODI** In una prima fase sono stati raccolti i dati di 8 studi di coorte pubblicati per un totale di 1.565 gravidanze con esposizione all'acido valproico. In totale sono state segnalate 118 malformazioni, 14 delle quali erano significativamente più frequenti nei figli di donne trattate con acido valproico. In una seconda fase è stato condotto uno studio caso-controllo sui dati di EUROCAT, confrontando le segnalazioni relative a queste 14 anomalie congenite e l'utilizzo o meno di acido valproico durante il primo trimestre di gravidanza.

**RISULTATI** L'uso di acido valproico in gravidanza si associava a un aumento significativo, rispetto ai controlli non trattati, del rischio di anomalie congenite per 6 delle 14 condizioni individuate nella prima fase dello studio: spina bifida (odds ratio 12,7, limiti di confidenza al 95% da 7,7 a 20,7), difetti del setto interatriale (odds ratio 2,5, limiti di confidenza al 95% da 1,4 a 4,4), palatoschisi (odds ratio 5,2, limiti di confidenza al 95% da 2,8 a 9,9), ipospadia (odds ratio 4,8, limiti di confidenza al 95% da 2,9 a 8,1), polidattilia (odds ratio 2,2, limiti di confidenza al 95% da 1,0 a 4,5) e craniosinostosi (odds ratio 6,8, limiti di confidenza al 95% da 1,8 a 18,8).

**COMMENTO** L'acido valproico ha effetti teratogeni nel primo trimestre di gravidanza, per cui ne è sconsigliato l'uso in gravidanza. Poiché è spesso difficile cambiare il farmaco che controlla efficacemente una forma di epilessia, occorre agire d'anticipo: quando si prescrive l'acido valproico a una donna occorre tenere presente la possibilità di una gravidanza e, nel caso, iniziare una terapia antiepilettica diversa per ridurre il rischio teratogeno.

Jentink J, Loane M, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185-93.

## Sospetta associazione tra sartani

**OBIETTIVI** I sartani, farmaci usati nell'ipertensione, nello scompenso cardiaco, nella nefropatia diabetica e nella riduzione del rischio cardiovascolare, bloccando i recettori per l'angiotensina possono interferire con la regolazione della proliferazione cellulare, l'angiogenesi e la progressione di tumori. Per valutare una eventuale loro associazione con un aumento del rischio di sviluppare un tumore, alcuni epidemiologi statunitensi hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi degli studi controllati e randomizzati pubblicati sui sartani.

**METODI** Sono stati inseriti nella revisione sistematica studi con un follow up di almeno un anno e con almeno

## Niente cotrimossazolo con sartani e ACE inibitori

**OBIETTIVI** La terapia con ACE inibitori o sartani aumenta il rischio di ipercaliemia nell'anziano, specie in caso di insufficienza renale, diabete mellito, ridotta funzione ventricolare sinistra o età molto avanzata. Questo rischio può essere aumentato da terapie concomitanti che possono favorire l'accumulo del potassio nell'organismo, come i diuretici risparmiatori di potassio ma anche con altri farmaci come il trimetoprim, impiegato di solito in associazione con il sulfametossazolo (cotrimossazolo). Il trimetoprim riduce del 40% circa l'escrezione renale di potassio. L'obiettivo di uno studio di coorte canadese era appunto quello di valutare le interazioni tra ACE inibitori e cotrimossazolo rispetto alla potassiemia.

**METODI** E' stato condotto uno studio di popolazione su pazienti di oltre 66 anni di età ricoverati, nell'arco di 14 anni, in ospedale per una ipercaliemia entro due settimane dalla somministrazione di una terapia antibiotica con cotrimossazolo, amoxicillina, ciprofloxacina, norfloxacina o nitrofurantoina. Ogni caso è stato poi appaiato a quattro controlli di eguali caratteristiche, ma non trattato.

**RISULTATI** Sono stati identificati 4.148 ricoveri per ipercaliemia, di questi 371 si sono verificati entro 14 giorni da una terapia antibiotica. Il cotrimossazolo si associava a un rischio 7 volte superiore di ipercaliemia rispetto all'amoxicillina (odds ratio 6,7, limiti di confidenza al 95% da 4,5 a 10). Con nessun altro degli antibiotici valutati si osservava un aumento della caliemia.

**COMMENTO** La terapia contemporanea con ACE inibitori e cotrimossazolo incrementa di molto il rischio di ipercaliemia, con le conseguenze cliniche del caso (anzitutto aritmie). Il consiglio pertanto nei soggetti anziani in terapia con ACE inibitori o sartani è di non usare il cotrimossazolo ma di ricorrere a un altro antibiotico. Qualora non sia possibile, occorre tenere ben controllato il paziente onde evitare la comparsa di ipercaliemia.

Antoniou T, Gomes T, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system. *Arch Intern Med* 2010;170:1045-9.

## La vitamina B ad alte dosi accelera la nefropatia diabetica

### e cancro

100 pazienti arruolati. In totale sono stati identificati cinque studi per un totale di 61.590 pazienti nei quali erano disponibili i dati sui nuovi casi di cancro, cinque studi per un totale di 68.402 pazienti con dati sui tumori solidi e otto studi per un totale di 93.515 pazienti con i dati sulla mortalità da cancro.

**RISULTATI** Il telmisartan era il farmaco più spesso usato (85,7% dei casi). I soggetti che erano stati randomizzati all'uso dei sartani avevano un rischio aumentato di cancro rispetto ai soggetti nei gruppi di controllo (7,2% rispetto a 6,2%, rischio relativo 1,08, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,15,  $p=0,016$ ). Se si valutavano solo gli studi in cui la frequenza di cancro era uno degli esiti stabiliti a priori, il rischio relativo saliva a 1,11 ( $p=0,001$ ). Analizzando i vari tipi di tumore emergeva un rischio aumentato solo per il tumore del polmone (0,9% nei trattati rispetto a 0,7% nei controlli, rischio relativo 1,25,  $p=0,01$ ). Non c'era invece alcuna differenza statisticamente significativa fra trattati e controlli rispetto alla mortalità da cancro.

**COMMENTO** Questa metanalisi suggerisce un'associazione tra uso di sartani e aumento di rischio di cancro, in particolare di tumore del polmone. I dati sono troppo scarsi per fare un ragionamento sui diversi sartani. Occorrono comunque ulteriori indagini. Nell'attesa è buona norma considerare che nei soggetti già a rischio di cancro del polmone per altri fattori una terapia con sartani può essere un rischio aggiuntivo.

 Sipahi I, Debanne S, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6

**OBIETTIVI** Il 40% circa dei soggetti diabetici sviluppa una nefropatia. Molte sono le strategie per rallentare tale progressione, tra queste c'è la riduzione dell'omocisteina plasmatica, i cui valori elevati sembrano collegarsi a un aumento del rischio vascolare e del danno renale in questi pazienti (vedi anche l'articolo sotto). L'ipotesi avanzata da un gruppo di clinici canadesi è che l'impiego di vitamine del gruppo B possa ridurre i valori di omocisteina e rallentare di conseguenza lo sviluppo della nefropatia.

**METODI** E' stato condotto uno studio controllato e randomizzato in doppio cieco che prevedeva la somministrazione, a 238 partecipanti con nefropatia diabetica, di placebo oppure di una singola compressa quotidiana di acido folico (2,5 mg), vitamina B6 (25 mg) e vitamina B12 (1 mg). Gli esiti valutati a distanza di tempo erano l'andamento della velocità di filtrazione glomerulare e la necessità di ricorso alla dialisi.

**RISULTATI** A 36 mesi la velocità di filtrazione glomerulare si era ridotta in media di 16,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo trattato con le vitamine e di 10,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo placebo (differenza media -5,8%,  $p=0,02$ ). Non c'erano invece differenze significative nel ricorso alla dialisi. Nel gruppo trattato si osservava comunque una riduzione nei livelli di omocisteina plasmatica.

**COMMENTO** Nonostante la riduzione dei livelli di omocisteina, la somministrazione di vitamine del gruppo B non riduce la velocità di progressione dell'insufficienza renale e sembra anzi che le alte dosi si associno a un aumento della progressione. Il consiglio è di non somministrare alte dosi di vitamine del gruppo B nei soggetti diabetici e di ricorrere al loro uso solo in presenza di un deficit vitaminico dimostrato (vedi sotto).

 House A, Eliasziw M, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2010;303:1603-9.

## Deficit di vitamina B12 da terapia con metformina

**OBIETTIVI** La terapia con metformina, molto diffusa nei pazienti con diabete di tipo 2, può accompagnarsi a diversi effetti non desiderati. Tra questi una riduzione dell'assorbimento di vitamina B12. Non è chiaro però se la terapia a lungo termine porti a un deficit vero e proprio della vitamina con possibili conseguenze. Per rispondere al quesito un gruppo di clinici olandesi ha condotto uno studio randomizzato controllato con placebo.

**METODI** Sono stati arruolati 390 pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina e con 850 mg di metformina o placebo tre volte al giorno. Il follow up è durato più di quattro anni e sono state valutate le concentrazioni ematiche nel tempo di vitamina B12, folati e omocisteina.

**RISULTATI** Il trattamento con metformina era associato a una riduzione media del 19% nelle concentrazioni di vitamina B12 rispetto al placebo (limiti di confidenza al 95% da -24% a -4%), con riduzione parallela dei livelli di folati e aumento della concentrazione di omocisteina. Nei trattati con metformina il rischio assoluto di deficit di vitamina B12 (<150 pmol/l) al termine dello studio era 7,2 punti percentuali superiore rispetto al gruppo placebo ( $p=0,004$ ), con un numero di casi da trattare per osservare un evento avverso (NNH) di 13,8 per 4,3 anni; maggiore di 11,2 punti percentuali era pure il rischio assoluto di vitamina B12 bassa (150-220 pmol/l) con un numero di casi da trattare per osservare un evento avverso (NNH) di 8,9 per 4,3 anni. I

soggetti con deficit di vitamina B12 o vitamina B12 bassa avevano come conseguenza livelli aumentati di omocisteinemia.

**COMMENTO** Il deficit di vitamina B12 si associa a un aumento dell'omocisteina plasmatica, a sua volta correlato a un aumento del rischio cardiovascolare. Considerato che i soggetti diabetici hanno già un aumento del rischio cardiovascolare è bene non incrementarlo ulteriormente. Il consiglio è di controllare periodicamente i livelli di vitamina B12 nei trattati con metformina e di intervenire quando è necessario.

 De Jager J, Kooy A, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Brit Med J* 2010;340:c2181.

Vengono presentati in questa rubrica 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 Stefania Scottò  
CRFV Lombardia

# Un problema

## La storia

Gabriella, manager di punta di una importante azienda milanese di import/export, decide di regalarsi, per il suo cinquantesimo compleanno, una seduta dal chirurgo plastico, per far "sparire" le cosiddette "zampe di gallina", che tollera a fatica da ormai troppo tempo quando si guarda allo specchio. Si consulta quindi con le amiche che hanno già provato il trattamento con tossina botulinica, di cui ha letto sui giornali, e si informa tramite Internet sugli specialisti che praticano le iniezioni con tale sostanza nella propria città. In modo rigoroso, per non lasciare nulla al caso, sceglie con attenzione il chirurgo estetico a cui affidarsi e si informa sulle eventuali precauzioni da prendere prima e dopo la seduta per evitare spiacevoli effetti negativi. Il chirurgo in effetti raccomanda a Gabriella di non esporsi al sole nell'immediatezza dell'intervento e di evitare l'applicazione del trucco per qualche ora dopo il trattamento. Null'altro. Gabriella si fa quindi iniettare il Vistabex® nel contorno occhi, con non poca sofferenza. Subito dopo avverte un prurito intenso nella sede di iniezione, accompagnato localmente da una strana sensazione di calore e dalla comparsa di un'eruzione cutanea. Il chirurgo la rassicura sul fatto che si tratta di reazioni normali dopo la prima applicazione. Purtroppo, però, a distanza di circa due settimane dal trattamento, compare una fastidiosa dermatite eczematosa alle palpebre, che ancora oggi perdura, ridottasi di intensità nel tempo, ma tale da rovinare il risultato estetico tanto desiderato da Gabriella.

## Che cosa dice la letteratura

La tossina botulinica è una neurotossina prodotta da una batterio anaerobio del genere *Clostridium*. E' dotata di uno spiccato neurotropismo, agendo direttamente sulle giunzioni neuro-muscolari e penetrando nel motoneurone, dove blocca il rilascio dell'acetilcolina; in pratica,

la tossina impedisce la trasmissione dello stimolo dal nervo al muscolo, causandone la paralisi flaccida. Questo effetto è reversibile in quanto la funzione muscolare viene recuperata dopo circa 12 settimane, quando si sviluppano nuove giunzioni in grado di vicariare quelle bloccate.<sup>1</sup> Il botulismo è una sindrome potenzialmente fatale, che si manifesta con paralisi flaccida, simmetrica e discendente. Le cause possono essere alimentari, per ingestione della tossina preformata negli alimenti, da ferita, per la produzione della tossina in vivo direttamente nella ferita, infantile e intestinale dell'adulto, per la produzione in vivo della tossina direttamente nel lume intestinale.

## LA TOSSINA BOTULINICA VA USATA SOLO PER LE INDICAZIONI AUTORIZZATE

Grazie alla neuro specificità e reversibilità, da circa un ventennio si è cominciato a utilizzare la tossina botulinica nella terapia di numerose patologie

umane, caratterizzate da una eccessiva attività dei terminali colinergici. In particolare nel 1989 la FDA ne ha approvato l'uso per il trattamento di strabismo, blefarospasmo e spasmo emifacciale. Successivamente l'uso terapeutico è stato esteso anche ad altre patologie neurologiche determinanti spasticità, ma anche a disturbi dell'apparato genitourinario, dell'apparato gastrointestinale e ad alterazioni della secrezione.<sup>2</sup>

Ci sono sette diversi tipi di tossina botulinica, indicati con le lettere dalla A alla G, ma al momento solo le tossine botuliniche di tipo A e B sono autorizzate e impiegate per trattamenti medici.

L'uso della tossina botulinica è diventata popolare in medicina estetica per ridurre le rughe facciali: iniettata, infatti, in un muscolo mimico, la tossina ne antagonizza la contrazione, spianando quindi la cute sovrastante.

Gli effetti avversi della somministrazione della tossina botulinica sono variabili sia come intensità sia come gravità e partono dalla semplice reazione cutanea localizzata fino a reazioni più gravi e a volte invalidanti, legate al possibile assorbimento sistemico della tossina dal sito di iniezione a sinapsi molto più distanti.<sup>3</sup> Tale complesso

# di immagine

di reazioni viene definito botulismo iatrogeno ed è stato descritto per la prima volta nell'uomo in un articolo su 4 casi pubblicato da *JAMA* nel 2006 e conseguente a un utilizzo improprio di Botox® per finalità estetiche.<sup>4</sup> In questo caso i pazienti sono tutti sopravvissuti, ma solo grazie alla tempestiva somministrazione di antitossina e alla ventilazione assistita.

Nel febbraio 2008, l'FDA ha pubblicato una revisione sulla sicurezza dei farmaci contenenti botulino in seguito alle numerose reazioni avverse segnalate, conseguenti spesso a un utilizzo *off label* del farmaco. In tale comunicato si raccomanda a tutti i medici di utilizzare queste specialità medicinali solo per le indicazioni consentite, ai dosaggi previsti per le singole patologie e di prestare attenzione alla comparsa di sintomi di botulismo, istruendo anche i pazienti al rapido riconoscimento degli stessi.

## Il commento

In Italia sono in commercio quattro specialità medicinali contenenti tossina botulinica di tipo A e una di tipo B; tra queste, solo il Vistabex® è autorizzato per l'uso in medicina estetica, mentre tutte le altre sono a esclusivo uso ospedaliero.

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza italiana sono presenti 24 segnalazioni di sospette reazioni avverse da tossina botulinica, per lo più reazioni cutanee locali, quali eritemi o edemi nel sito di iniezione, ma vi sono anche reazioni gravi e invalidanti quali la diplopia e la ptosi palpebrale. Il motivo d'uso è la spasticità muscolare in 18 schede, mentre nelle rimanenti sei schede il trattamento è stato eseguito per motivi estetici.

L'utilizzo della tossina botulinica in campo estetico si sta diffondendo, anche in Italia, molto velocemente. Su Internet si possono reperire molte informazioni, più o meno corrette, che inducono a credere erroneamente che il trattamento con la tossina botulinica sia sicuro

## L'UNICA INDICAZIONE ESTETICA E' IL TRATTAMENTO DELLE RUGHE VERTICALI

e privo di effetti collaterali. Il suo profilo di rischio/beneficio deve invece essere valutato in modo attento: l'utilizzo in patologie invalidanti, quali il blefarospasmo, il piede

equino o la distonia cervicale giustifica il rischio, mentre l'utilizzo in campo estetico potrebbe avere uno scarso beneficio rispetto a un rischio potenzialmente elevato.

Negli ultimi anni si è diffusa, anche in Italia, la cosiddetta "botox mania", ossia il ricorso frequente alle iniezioni di tossina botulinica per la riduzione delle rughe facciali. In realtà la specialità medicinale, denominata Botox®, è autorizzata per il solo uso ospedaliero e per il trattamento del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale, della distonia cervicale, della spasticità focale e della iperidrosi primaria delle ascelle. Non ha quindi alcuna indicazione di tipo estetico.

Il Vistabex® è autorizzato invece per il trattamento estetico, ma solo per il temporaneo miglioramento delle rughe verticali, poste tra le sopracciglia (rughe glabellari).

Nel caso di Gabriella sono state trattate con Vistabex® le rughe intorno agli occhi; quindi è stato effettuato un uso *off label* del farmaco. Inoltre la paziente non è stata adeguatamente istruita sul rischio correlato alla inoculazione di tossina botulinica: la reazione avversa è stata fortunatamente di lieve entità, ma il trattamento non è privo di rischi anche gravi ed è pertanto auspicabile che i medici utilizzino i farmaci contenenti tossina botulinica valutandone con attenzione il profilo rischio-beneficio nel singolo paziente e non per motivi estetici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, XI edizione.
2. Leippold T, Reitz A, et al. Botulism toxin as a new therapy option for voiding disorders: current status of the art. *Eur Urology* 2003;44:165-74.
3. Antonucci F, Rossi C, et al. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin. *Am J Neuroscience* 2008;28:3689-96.
4. Chertow D, Tan E, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 2006;296:2476-9.

## Ranibizumab intravitreale ed eventi tromboembolici o ictus

### COME SI È SCOPERTO

I risultati dei due studi controllati e randomizzati (MARINA e ANCHOR) sull'uso intravitreale di ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile hanno rilevato una frequenza più elevata di eventi tromboembolici arteriosi nei soggetti in trattamento con ranibizumab rispetto ai controlli, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa. Nel secondo anno dello studio MARINA, la frequenza degli eventi nei trattati diventava comparabile a quella dei controlli.<sup>1,2</sup> La potenza di questi studi non era comunque adeguata per individuare piccole differenze di rischio.

### I DATI SUCCESSIVI

I dati dello studio SAILOR indicano che c'è una incidenza più elevata di ictus nel gruppo dei soggetti trattati con ranibizumab alla dose di 0,5 mg rispetto al gruppo in terapia con il dosaggio di 0,3 mg (1,2% rispetto a 0,7%). Tale differenza, statisticamente non significativa, aumenta nei pazienti con storia di ictus (9,6% rispetto a 2,7%) o pregresse aritmie (3,6% rispetto a 0,5%).<sup>3</sup> Alcune prove dalla letteratura suggeriscono che la degenerazione maculare senile di per sé sia un fattore di rischio per patologie cardiovascolari o ictus.<sup>4</sup> Ciò rinforza la necessità di porre molta cautela nell'uso a lungo termine di farmaci anti VEGF (vedi box).

### PERCHÉ ACCADE

L'inibizione cronica del VEGF riduce alcune funzioni essenziali del fattore di crescita, come la formazione di circoli collaterali nel miocardio e in altri tessuti.

È stato ipotizzato anche che l'inibizione del VEGF-A alteri l'espressione regolata di geni proinfiammatori promotori di un processo degenerativo delle arterie, con successiva trombosi.<sup>5</sup>

L'assorbimento sistemico degli inibitori del VEGF usati per via intravitreale dovrebbe essere limitato. C'è però la possibilità che tali farmaci a lungo termine possano saturare il VEGF circolante causando ictus o eventi cardiovascolari.

### CHE COSA SUCCEDA IN ITALIA E A LIVELLO INTERNAZIONALE

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 8 segnalazioni di reazioni avverse da ranibizumab, di cui 6 riguardanti eventi di tipo sistemico. Gli eventi sistemici, di cui nessuno con esito fatale, sono i seguenti: ictus ischemico (3 casi), infarto intestinale (1 caso), infarto miocardico (1 caso), crisi ipertensiva (1 caso). Nei tre casi di ictus, uno dei quali presumibilmente preceduto da un episodio

ipertensivo, i pazienti hanno manifestato l'evento da 1 a 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con ranibizumab. Due pazienti avevano una storia di ictus pregresso. Nel caso dell'infarto intestinale, l'evento derivato da trombosi arteriosa mesenterica è comparso alla terza somministrazione del farmaco. L'infarto miocardico si è verificato in un uomo di 77 anni dopo sei mesi di terapia con ranibizumab.

## Il farmaco e l'evento avverso

Il ranibizumab (Lucentis®) è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro tutte le isoforme del fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Il farmaco è indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età e viene somministrato per via intravitreale.

La sicurezza e l'efficacia clinica del ranibizumab sono state valutate in tre studi randomizzati, in doppio cieco, verso trattamento simulato o controllo attivo in pazienti con degenerazione maculare senile neovascolare. In questi studi sono stati osservati, seppur con una bassa incidenza, eventi tromboembolici arteriosi. La scheda tecnica del farmaco descrive un rischio teorico di tali eventi, sebbene venga confermato che le concentrazioni sieriche di ranibizumab dopo uso intravitreale siano generalmente basse e non sufficienti a inibire il VEGF circolante. Dati aggiuntivi sono necessari per stabilire l'associazione tra ranibizumab ed eventi tromboembolici o ictus.

Nel database dell'OMS, su 1.085 report pervenuti per il ranibizumab, 123 riguardavano incidenti cerebrovascolari, inclusi infarto cerebrale (30 casi), ictus emorragico (4) e ischemia cerebrale (2). Sono stati inoltre segnalati casi di infarto miocardico (33), trombosi venosa profonda (19), trombosi (10) e svariati altri eventi tromboembolici (per esempio stenosi aortica ed embolia periferica).

### COME COMPORTRASI

I medici devono essere informati del fatto che la degenerazione maculare senile neovascolare di per sé può favorire l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Sarebbe importante determinare se le terapie anti VEGF siano un rischio aggiuntivo per la comparsa di tali eventi. Dai dati a disposizione sembra che il rischio associato a ranibizumab compaia per alti dosaggi del farmaco e nei pazienti con storia di ictus o aritmie.<sup>5</sup>

Paola Cutroneo  
CRFV Sicilia

## BIBLIOGRAFIA

1. Csaky K, Do D. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009;148:647-56.
2. Gillies M, Wong T. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007; 356:748-9.
3. Boyer D, Heier J, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
4. Wong T. Age-related macular degeneration. Why should stroke physicians care? *Stroke* 2010;41:575-6.
5. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1358-66.

## Levodopa/carbidopa e polineuropatia

### COME SI E' SCOPERTO

L'infusione continua dell'associazione levodopa/carbidopa nel piccolo intestino dei pazienti affetti da Parkinson riduce fortemente l'insorgenza di fluttuazioni motorie grazie alla minore variabilità dei livelli plasmatici di levodopa. Gli eventi avversi, conseguenti al trattamento di levodopa/carbidopa mediante infusione intraduodenale sono poco frequenti e sono simili a quelli della terapia dopaminergica per via orale;<sup>1</sup> in particolare, i più comuni eventi avversi includono lieve sonnolenza, stato confusionale e allucinazioni.<sup>1</sup> Tuttavia, poco dopo l'introduzione del trattamento di infusione duodenale di L-DOPA gel sono emersi alcuni casi di sindrome di Guillain-Barré o di polineuropatia.<sup>2,3</sup>

### PERCHE' ACCADE

Recenti dati di letteratura<sup>3</sup> suggeriscono che il meccanismo patogenetico alla base delle polineuropatie correlate all'utilizzo di levodopa/carbidopa somministrata mediante infusione intraduodenale potrebbe essere la deplezione di vitamina B12 per fenomeni di interazioni farmacocinetiche a livello dell'assorbimento intestinale (duodeno). Viceversa, esistono casi<sup>4</sup> di pazienti trattati con L-DOPA gel che nonostante una terapia supplementare con vitamina B12, in seguito all'insorgenza di polinevriti, non avevano un miglioramento della neuropatia. Ulteriori prove suggeriscono una stretta correlazione tra insorgenza di neuropatie assonali mo-

torie acute (AMAN) e infezioni sostenute da *Campylobacter jejuni* nei pazienti sottoposti a infusione duodenale di L-DOPA gel.

### CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nel corso dell'analisi, effettuata dall'AIFA insieme ai Centri regionali di farmacovigilanza attraverso una valutazione di tutte le segnalazioni spontanee inserite dal 2001 al 2009 nella Rete nazionale di farmacovigilanza, è emerso il segnale di neuropatia e infusione duodenale di levodopa/carbidopa. In particolare sono stati selezionati tutti i casi di neuropatia associati al trattamento levodopa/carbidopa mediante infusione intraduodenale: 2 casi di neuropatia (entrambi segnalati nel 2009), 3 casi di polineuropatia (di cui 1 segnalato nel 2009) e 2 casi di sindrome di Guillain-Barré (di cui 1 segnalato nel 2009). L'analisi del segnale suggerisce l'esistenza di una correlazione tra neuropatia e levodopa/carbidopa somministrata mediante infusione intraduodenale. Inoltre, considerando che tale segnale deriva dal sistema di segnalazioni spontanee è plausibile immaginare che gli eventi riportati siano una sottostima di quelli effettivamente verificatisi.

Infine, essendo presenti in letteratura solo pochi casi relativi all'associazione levodopa/carbidopa e neuropatia diventa fondamentale la conduzione di ulteriori studi al fine di caratterizzare questo dato emergente sulla tollerabilità di levodopa/carbidopa.

### COME COMPORTRASI: LE INDICAZIONI PER IL MEDICO PRATICO

Indipendentemente dal meccanismo patogenetico, è importante che i medici siano a conoscenza della possibile insorgenza di neuropatie periferiche correlate all'infusione di L-DOPA gel e che tali eventi potrebbero essere in alcuni casi prevenuti con una supplementazione di vitamina B12.

Inoltre la stretta correlazione tra insorgenza di neuropatie assonali motorie acute e infezioni da *Campylobacter jejuni*<sup>5</sup> suggerisce di porre particolare attenzione al rischio di infezione da parte di questo batterio nei pazienti sottoposti a infusione duodenale di L-DOPA gel.

**Annalisa Capuano**  
CRFV Campania

### BIBLIOGRAFIA

1. Samanta J, Hauser R. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:657-64.
2. Onofrij M, Bonanni L, et al. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:S233-6.
3. Manca D, Cossu G, et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov Disord* 2009;24:2293-4.
4. Antonini A, Isaias I, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007; 22:1145-9.
5. Ogawara K, Kuwabara S, et al. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000;48:624-31.

## I Centri antiveneni nella prevenzione e sorveglianza degli errori terapeutici

### PREMESSA

I Centri antiveneni sono strutture del Servizio sanitario nazionale che operano nelle 24 ore per una corretta diagnosi e gestione delle intossicazioni acute. La casistica esaminata da questi servizi è una base informativa di rilevante interesse per attività di sorveglianza e prevenzione in vari ambiti di sanità pubblica.<sup>1-3</sup> Tra gli eventi esami-

nati, le esposizioni a farmaci possono essere considerate una fonte di dati per la farmacovigilanza prevista dall'attuale normativa.<sup>4</sup> In particolare, la rilevazione sistematica e l'analisi degli errori terapeutici per i quali i Centri antiveneni sono consultati mettono a disposizione un valido strumento per la caratterizzazione dell'uso improprio dei farmaci e dei fattori di rischio a esso associati,<sup>2</sup> permet-

tendo di orientare interventi finalizzati a migliorare la sicurezza dei prodotti in commercio e di verificarne le ricadute. Questa è una prima analisi descrittiva degli errori terapeutici rilevati in Italia dal Centro antiveneni di Milano, principale centro di riferimento nazionale.<sup>5</sup>

#### MATERIALI E METODI

Il Centro antiveneni di Milano collabora con l'Istituto superiore di sanità per la messa a punto e il mantenimento di un sistema informativo dedicato alle esposizioni pericolose e alle intossicazioni (SIEPI).<sup>6</sup> Dal database del Sistema sono stati estratti i casi di esposizione a farmaci per errori terapeutici rilevati da questo centro nel 2006, primo anno per cui sono state concluse le procedure di revisione e classificazione dei dati trasmessi.

#### RISULTATI

Nel corso del 2006 il Centro antiveneni di Milano ha rilevato 3.111 casi di errori terapeutici, pari al 7% dell'insieme della casistica (44.113 eventi) rilevata nel corso dello stesso anno e al 17% di quella esposta a farmaci (18.102 soggetti). Nel 42% circa dei casi la consulenza è stata richiesta da un servizio ospedaliero, principalmente Pronto soccorso (24%) e reparti di pediatria (16%), per il 57% da utenti extraospedalieri, principalmente privati cittadini (41%). Le regioni con il numero più elevato di consulenze sono state: Lombardia (1.161, 37% del totale), Veneto (319, 10%), Emilia-Romagna (309, 10%), Sicilia (221, 7%) e Campania (183, 6%). La distribuzione per età ha rilevato che circa il 51% (1.604) dei casi di errore terapeutico ha un'età inferiore ai 5 anni, l'11% (350) compresa tra i 5 e i 19 anni, il 14% (443) tra i 20 e i 59 anni e il 18% (568) uguale o superiore ai 60 anni.

La maggior parte degli incidenti (96%) si è verificata in ambiente domestico. Circa il 17% (532) dei pazienti aveva almeno un segno o sintomo associabile all'esposizione, mentre nel 40% dei casi (1.242) è stato prescritto almeno un intervento terapeutico. Gli errori terapeutici più frequenti erano la somministrazione in sovradosaggio (44%, per un totale di 1.365 casi) e lo scambio di farmaco (37%, 1.146 casi). L'errore nella via di somministrazione è stato riportato nel 6% (199) dei casi. Le categorie di farmaci più spesso associate a errore terapeutico sono state: anal-

gesici (17%), antimicrobici (12%), farmaci di uso topico (9%), sedativi/ipnotici/antipsicotici (7%) e antistaminici (7%). Differenze rilevanti sono state osservate nei diversi gruppi di età nella distribuzione per modalità di errore terapeutico e per categorie di farmaci coinvolti. In particolare, tra i soggetti nei primi anni di vita (<5 anni) sono risultati più frequenti gli errori di sovradosaggio (51%) e le esposizioni ad analgesici (20%), mentre tra gli adulti (20-59) sono stati più spesso rilevati errori causati da scambio di farmaco (40%), via di somministrazione (10%), esposizioni a farmaci di uso topico (20%) e a sedativi/ipnotici/antipsicotici (12%). Nei soggetti con 60 e più anni di età è stata osservata una maggiore frequenza di errori terapeutici associati all'uso di farmaci cardiovascolari (13%).

#### COMMENTO

I Centri antiveneni ricevono richieste di consulenza tossicologiche da utenti sia ospedalieri sia extraospedalieri. Tale peculiarità li rende una fonte informativa privilegiata per la caratterizzazione di esposizioni che si verificano per la maggior parte dei casi in ambiente domestico, quali gli errori terapeutici, e che in larga proporzione non richiedono un intervento ospedaliero. Le informazioni rese disponibili dal Centro antiveneni di Milano sui casi di errori terapeutici rilevati nel 2006 hanno permesso di delineare le principali caratteristiche di questa tipologia di incidente in Italia e hanno sottolineato la priorità di approfondimento per categorie specifiche di farmaci in considerazione della numerosità delle esposizioni rilevate nelle diverse fasce di età.

**Franca Davanzo**

*Centro antiveneni di Milano, Ospedale Niguarda Cà grande, Milano*

**Laura Settimi**

*Istituto superiore di sanità, Roma*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Litovitz T. The TESS database. Use in product safety assessment. *Drug Safety* 1998;18:9-19.
2. Litovitz T, Manoguerra A. Comparison of pediatric poisoning hazards: an analysis of 3.8 million exposure incidents. A report from the American Association of Poison Control Centres. *Pediatrics* 1992;89:999-1006.
3. Watson A, Litovitz T, et al. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:S604-10.
4. Italia. Decreto Legislativo del 24 aprile 2006 n. 219. Attuazione della direttiva 201/83/CE (e successive direttive di modifica) relative a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché alla direttiva 2003/94/CE G.U. n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento ordinario n. 153.
5. Mucci N, Alessi M, et al. Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri antiveneni. *Ann Ist Super Sanità* 2006;42:268-76.
6. Settimi L, Davanzo F, et al. Implementazione di una nuova sorveglianza delle esposizioni pericolose. *Not Ist Super Sanità* 2008;21:3-9.

**REAZIONI** bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 4 - numero 18 - settembre 2010

**Direttore responsabile:** Guido Rasi

#### Comitato di redazione

Mauro Venegoni (*Coordinatore Scientifico*), Laura Sottosanti (*Coordinatore AIFA*), Fernanda Ferrazin, Immacolata Pagano, Carmela Santuccio, Pietro Folino Gallo, Ivan Pruni, Pietro Dri, Roberto Satolli

**Segreteria di redazione:** Chiara Acquani

**Hanno contribuito:** Jeffrey Aronson, Paola Cutroneo, Franca Davanzo, Stefania Scotti, Laura Settimi, Centro antiveneni di Milano, Centri regionali di farmacovigilanza di Lombardia, Sicilia e Campania, ISS

**Editore:** Agenzia Italiana del Farmaco

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa.

Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via del Tritone 181, 00187 Roma.

La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito [www.agenziafarmaco.it](http://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 Roma n. 132 del 27/03/2008

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati da 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, via Ravenna 34, 00161 Roma.