

## Punto sulla Farmacovigilanza. *Annotazioni*



### *AI LETTORI*

Questo secondo numero delle *Annotazioni* completa la tematica, iniziata nel primo numero, sull'importanza del considerare una reazione avversa da farmaci quale possibile causa della comparsa di uno specifico quadro patologico. A scopo di esemplificazione, l'articolo<sup>1</sup> tratto dalla rivista *Prescrivere Int.* Esplora, anche se in maniera non esaustiva, vari casi clinici apparentemente non correlati all'assunzione di farmaci ma che invece, le evidenze accumulate nel tempo, hanno poi rivelato essere il contrario.

Augurando una buona lettura, come già fatto nel precedente numero, rinnoviamo il nostro invito ai lettori a suggerire argomenti ritenuti da loro importanti da essere approfonditi nelle prossime pubblicazioni.

*Punto sulla farmacovigilanza. Annotazioni. Anno I n. 2; Marzo 2024*

Comitato editoriale: Giampaolo Bucaneve, Rosalba Elisabetta Rocchi

Contatti:

**Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Umbria**

Via M. Angeloni,61-06124-Perugia

Tel. 0755045685

e-mail: [farmacovigilanza@regione.umbria.it](mailto:farmacovigilanza@regione.umbria.it) ; [gbucaneve@regione.umbria.it](mailto:gbucaneve@regione.umbria.it) ; [rerocchi@regione.umbria.it](mailto:rerocchi@regione.umbria.it)



## Quando la causa di un disturbo non è immediatamente evidente: il responsabile potrebbe essere un farmaco?

L'importanza dei farmaci come causa di disturbi è spesso sottovalutata, anche se esistono numerosi casi documentati in cui sono stati essi stessi a scatenarli, talvolta in modi inaspettati o ritenuti improbabili. Questo articolo<sup>1</sup> esplora vari casi clinici dove, sebbene l'associazione con i farmaci fosse inizialmente considerata poco probabile, le evidenze accumulate nel tempo hanno poi rivelato una chiara correlazione.

### Aortite e aneurisma aortico.

Per lungo tempo, l'ipotesi che i farmaci potessero danneggiare grossi vasi sanguigni come l'aorta non è stata presa in considerazione<sup>2</sup>. Tuttavia, tra il 2004 e il 2017, si sono verificati diversi casi in cui la somministrazione di fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSF) come il filgrastim, il pegfilgrastim o il lenograstim ha portato a casi di aortite, talvolta evoluti verso la formazione di aneurismi o la dissecazione aortica. Sebbene il meccanismo esatto alla base del fenomeno rimanga sconosciuto, si sospetta una componente autoimmune<sup>3</sup>. Dati epidemiologici, raccolti a partire dal 2015, suggeriscono un possibile legame tra l'uso dei fluorochinoloni e la formazione di aneurismi e dissecazione aortica, suggerendo che questi antibiotici possano danneggiare le fibre collagene, un meccanismo che si ritiene sia alla base anche dei disturbi tendinei associati a tali farmaci<sup>4</sup>.

### Malattie delle valvole cardiache.

Le malattie delle valvole cardiache rappresentano un ambito che ha attirato l'attenzione dei ricercatori per molti anni<sup>5-6</sup>, con una lunga storia di indagine. Le principali cause riconosciute di queste patologie variano in base alla specifica localizzazione e al tipo di lesione; tra queste, troviamo la febbre reumatica, l'aterosclerosi e le anomalie anatomiche locali. Spesso, quando non si riescono a identificare cause specifiche, queste condizioni vengono raggruppate sotto il termine di "malattia degenerativa"<sup>7</sup>.

È interessante notare come, già negli anni '60, alcune valvulopatie siano state associate all'uso di farmaci, in particolare a metisergide<sup>8-9</sup>, un derivato della segale cornuta. Un altro esempio di questo fenomeno si è verificato in Francia con il benfluorex, introdotto nel 1976 come trattamento a lungo termine per il diabete e l'iperlipidemia. Tuttavia, solo dopo più di due decenni, nel 1999, sono stati segnalati i primi casi di malattie valvolari cardiache collegate a questo medicinale. Una ricerca successiva, lo studio Regulate, ha rivelato che l'insufficienza valvolare causata dal farmaco era significativamente comune: dopo un anno di utilizzo, si è manifestata o peggiorata nel 27% dei pazienti trattati con benfluorex, a fronte dell'11% nel gruppo di controllo, con una differenza statisticamente significativa<sup>10-11</sup>. Solo nel 2009, la tossicità cardiaca del benfluorex è stata ufficialmente riconosciuta dalle Autorità regolatorie europee, portando al ritiro del farmaco dal mercato francese<sup>8,11-13</sup>.

Recentemente, nel 2010, è stata sollevata l'ipotesi che anche i bifosfonati, comunemente usati nel trattamento dell'osteoporosi, possano essere implicati nelle malattie delle valvole cardiache<sup>14</sup>. Questa preoccupazione è ancora oggetto di discussione nella comunità scientifica, evidenziando come la sicurezza dei farmaci rimanga un campo di costante indagine e monitoraggio.

### Disturbi da gioco d'azzardo.

Le prime segnalazioni di dipendenza da gioco d'azzardo indotto da farmaci (o gioco d'azzardo patologico) risalgono all'inizio degli anni 2000, quando tali comportamenti sono stati segnalati con i farmaci dopaminergici utilizzati nella malattia di Parkinson: levodopa e gli agonisti della dopamina come la bromocriptina<sup>15-17</sup>. Eppure, la bromocriptina è stata commercializzata dalla fine degli anni '70<sup>18</sup>. Per decenni, i pazienti hanno sofferto di gioco d'azzardo patologico o di disturbi del controllo degli impulsi, con gravi conseguenze per loro e per le loro famiglie, mentre il ruolo del farmaco è rimasto misconosciuto eppure alcuni



rapporti descrivono la remissione di questi stessi disturbi dopo una riduzione della dose o il passaggio a un altro trattamento<sup>16</sup>.

### Condizioni comuni.

I farmaci sono stati coinvolti in una serie di condizioni cliniche comuni per le quali tale meccanismo è stato a lungo trascurato. Un esempio è la sindrome del tunnel carpale, in cui è stato stabilito il ruolo degli antagonisti degli estrogeni della classe degli inibitori dell'aromatasi, come l'anastrozolo, o dei bifosfonati come l'acido alendronico<sup>19</sup>. Un altro esempio è la fibrillazione atriale, precedentemente attribuita ad alcuni farmaci come la teofillina e al sovradosaggio di ormoni tiroidei, ma nella quale sono stati successivamente implicati molti altri farmaci: i bifosfonati alla fine degli anni 2000, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel 2014 e il mirabegron e i decongestionanti nasofaringei alla fine degli anni 2010<sup>20-24</sup>.

Nel frattempo, i dati di farmacovigilanza sui fluorochinoloni hanno fornito maggiori dettagli sulle conseguenze dei loro effetti avversi sul tessuto connettivo, suggerendo il loro coinvolgimento in disturbi raramente attribuiti ai farmaci, come il dolore muscoloscheletrico che persiste oltre il periodo di esposizione<sup>25,26</sup> al farmaco stesso.

### IN SINTESI

L'importanza dei farmaci come causa di malattia non va sottovalutata, considerando che sono già stati identificati numerosi casi in cui il farmaco ha un ruolo fondamentale nell'eziologia del disturbo, talvolta in modo inaspettato o precedentemente ritenuto improbabile. È ragionevole supporre che esistano molte altre patologie provocate da farmaci che non sono state ancora riconosciute come tali. Di conseguenza, si prevede che il numero di farmaci identificati come responsabili di specifici disturbi possa aumentare nel tempo.

In questo contesto, diventa cruciale porsi sistematicamente la domanda: "Potrebbe questo disturbo essere stato causato da un farmaco?". Per supportare questa ipotesi, è fondamentale prestare attenzione alla possibile relazione temporale tra l'inizio di un disturbo e l'esposizione a un farmaco, ascoltando attentamente i pazienti riguardo alle loro esperienze e sintomi. In caso di sospetto, può essere necessario sospendere l'uso del farmaco o sostituirlo con un'alternativa, oltre a segnalare l'evento al sistema nazionale di Farmacovigilanza.

Adottare queste misure è vitale per migliorare la qualità dell'assistenza al paziente e offre benefici all'intera comunità, arricchendo le informazioni disponibili sui farmaci e contribuendo a prevenire ulteriori casi di patologie indotte da farmaci.

11/03/2024

A cura del **Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Umbria**

---

***N.B. Si ricorda l'importanza della tempestiva segnalazione delle Reazioni Avverse da Farmaci o Vaccini attraverso l'apposita scheda AIFA (<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>) o registrando il caso attraverso il sito web: <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni>***

---



Per comunicazioni:

Centro Regionale di Farmacovigilanza – Regione Umbria – [farmacovigilanza@regione.umbria.it](mailto:farmacovigilanza@regione.umbria.it)

Giampaolo Bucaneve – [gbucaneve@regione.umbria.it](mailto:gbucaneve@regione.umbria.it)

Rosalba Elisabetta Rocchi – [rerochi@regione.umbria.it](mailto:rerochi@regione.umbria.it)

Mariangela Rossi – [mrossi@regione.umbria.it](mailto:mrossi@regione.umbria.it)

## **Bibliografia**

1. "When the cause of a disorder is not immediately obvious: could a drug be responsible?" *Prescrire Int* 2024; 33 (255): 25-26
2. Black JH et al. "Epidemiology, risk factors, pathogenesis, and natural history of thoracic aortic aneurysm and dissection· UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023: 27 pages.
3. Prescrire Redaction "Facteurs de croissance granulocytaire (grastims): aortitis" *Rev Prescrire* 2018; 38 (417): 517.
4. Prescrire Editorial Staff "Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection" *Prescrire Int* 2018; 27(199): 297.
5. Osler W "The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis" *BMJ* 1885:577-579.
6. Lelouch A and Rulliere R "Un livre méconnue cardiologie: le traité des maladies du coeur et des gros vaisseaux" *Hist Sci Med* 1982; 17 (2): 65-70.
7. Mohty D et al. "Valvular heart disease in older adults" UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023: 26 pages.
8. Prescrire Editorial Staff "The amphetamine appetite suppressant saga" *Prescrire Int* 2004; 13 (169): 26-29.
9. Munroe DS et al. "Mitral regurgitation occurring during methysergide (Sansert) therapy" *Can Med Assoc J* 1969; 101 (9): 62-65.
10. IGAS "Enquete sur le Mediator°. Rapport definitif" January 2011: 261 pages.
11. Prescrire Editorial Staff "Benfluorex and cardiac valve d disease: long delay in publication" *Prescrire Int* 2013; 22 (135): 47
12. Prescrire Editorial Staff "Benfluorex: adverse effects reviewed, 1976-2015" *Prescrire Int* 2017; 26 (179): 47.
13. Prescrire Editorial Staff "Some key dates in the Mediator disaster" *Prescrire Int* 20 21; 30 (232): 305.
14. Prescrire Redaction "Diphosphonates: valvulopathies?" *Rev Prescrire* 2017; 37 (405) 511-512.
15. Domino FJ et al. "Overview of gambling disorder· UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023: 21 pages.
16. Prescrire Editorial Staff "Drugs can trigger pathological gambling" *Prescrire Int* 2002; 11 (57): 16.
17. Prescrire Redaction "Avec le pergolide. Faites vos jeux !" *Rev Prescrire* 2002; 22 (234) 863.
18. ANSM "Minigraphie-Parlodel 25 mg, comprimé sécable" Compte-rendu de la séance n° 2, 30 April 2013: 17 pages.
19. Prescrire Editorial Staff "Carpal tunnel syndrome: sometimes drug induced" *Prescrire Int* 2019; 28 (207): 209-211
20. Kumar K et al. "Atrial fibrillation: overview of atrial fibrillation· UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023: 33 pages.
21. Prescrire Editorial Staff "Nasopharyngeal decongestants: atrial fibrillation" *Prescrire Int* 20 17; 26 (183): 154.
22. Prescrire Editorial Staff "Mirabegron: atrial fibrillation· Prescrire Int 20 17; 26 (182) 125.
23. Prescrire Editorial Staff "NSAIDs and atrial fibrillation?" *Prescrire Int* 2015; 24 (156) 19.
24. Prescrire Editorial Staff "Bisphosphonates and atrial fibrillation: clinical trial data suggest possible link" *Prescrire Int* 2011; 20 (115): 96-97.
25. Prescrire Editorial Staff "Fluoroquinolones: retinal detachment?" *Prescrire Int* 2016; 25 (173): 184.
26. Prescrire Redaction "Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants· Rev Prescrire 2016; 36 (393): 513.