

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Analisi delle segnalazioni relative all'anno 2004

In questo documento vengono analizzate le segnalazioni pervenute nel corso del 2004 nelle regioni aderenti al GIF.

Il GIF comprende attualmente 5 regioni (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Sicilia e Veneto) e la Provincia Autonoma di Trento. Dal 2005 entrerà a far parte del GIF anche la regione Campania.

Di seguito sono riassunte le caratteristiche attuali del GIF.

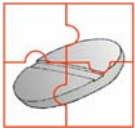
Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:
1988 Veneto e Provincia Autonoma di Trento
1993 Lombardia
1996 Sicilia
2000 Emilia-Romagna
2003 Friuli Venezia Giulia

Numero totale di report nel database: **35.757**
Numero di segnalazioni compilate nel 2004: **4.136**
Tasso di segnalazione complessivo per il 2004:
170 segnalazioni per milione di abitanti

Ricordiamo che le segnalazioni del GIF sono le stesse raccolte nel database ministeriale. La figura 1 mostra il flusso delle segnalazioni nelle regioni del GIF. Il Centro regionale riceve copia cartacea della scheda e inserisce il dato nel database GIF.

Figura 1. Flusso delle schede nelle regioni del GIF





GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Ci viene spesso chiesto il motivo di questo doppio inserimento (rete ministeriale e database GIF) delle stesse schede.

Il primo motivo è che le regioni hanno limitate possibilità di ricerca sul database ministeriale. Ricerche più complesse come la ricerca dei doppi e soprattutto le analisi statistiche di ricerca del segnale in questo momento non sono possibili.

Il secondo motivo è che la ricerca del segnale deve avere come presupposto una codifica corretta e uniforme delle informazioni contenute nella scheda. Il sistema così come strutturato in questo momento prevede che le informazioni vengano inserite nel database e codificate in circa 400 punti di inserimento (ASL, Aziende ospedaliere e IRCCS) con evidenti problemi legati alla formazione e all'addestramento di un così alto numero di persone, soprattutto se messo in relazione con il numero complessivo delle segnalazioni (circa 7.000 all'anno in Italia).

Le segnalazioni inviate dai medici nello scorso anno nelle regioni del GIF sono state 4.136; 1426 dalla Lombardia, 1163 dal Veneto, 776 dall'Emilia Romagna, 460 dalla Sicilia, 195 dal Friuli Venezia Giulia e 116 dalla provincia Autonoma di Trento

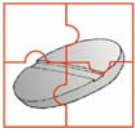
La tabella 1 mostra il tasso di segnalazione nelle regioni del GIF suddiviso per anno (sulla base della data di compilazione della scheda da parte del segnalatore). Il tasso è calcolato utilizzando il numero di abitanti del 2002.

Tabella 1. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF.

| | Veneto | Lombardia | Emilia Romagna | Sicilia | Prov. Aut. Trento | Friuli VG | GIF |
|-------------|--------|-----------|----------------|---------|-------------------|-----------|--------------|
| 2000 | 240,3 | 88,0 | 194,5 | | 164,7 | | 128,1 |
| 2001 | 366,4 | 135,4 | 284,6 | 39,4 | 348,3 | | 190,7 |
| 2002 | 297,8 | 137,2 | 272,4 | 44,0 | 346,2 | | 176,8 |
| 2003 | 261,7 | 107,3 | 208,4 | 66,2 | 323,0 | 190,5 | 152,9 |
| 2004 | 254,1 | 156,6 | 192,5 | 92,5 | 244,9 | 163,6 | 169,8 |

Il tasso di segnalazione complessivo del GIF passa da 152,9 nel 2003 a 169,8 segnalazioni per milione di abitanti nel 2004, con un incremento dell'11%. La situazione non è però la stessa in tutte le regioni, con un calo evidente soprattutto in Friuli Venezia Giulia e nella Provincia Autonoma di Trento ed un aumento in Lombardia e in Sicilia.

Abbiamo già commentato nel rapporto dello scorso semestre l'impatto che il decreto di maggio 2003 ha avuto nel flusso delle schede di segnalazione da vaccini: molte di queste schede entrano solo ora nel sistema, aumentando quindi il numero di segnalazioni ricevute dalle ASL. Per poter fare un commento al dato generale bisogna quindi separare le segnalazioni da vaccini dalle altre. La tabella 2 mostra le variazioni percentuali del numero di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

segnalazioni nelle varie regioni rispetto all'anno precedente (2004 rispetto al 2003 e 2003 rispetto al 2002), con anche il dato separato per i vaccini rispetto agli altri farmaci.

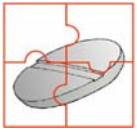
Tabella 2 Delta percentuale delle segnalazioni (variazioni rispetto all'anno precedente) nelle regioni del GIF, per tutti i farmaci, solo per i vaccini e solo per gli altri farmaci. Nel confronto GIF 2003-2002 non è stato considerato il dato del Friuli Venezia Giulia

| | Emilia Romagna | Friuli VG | Lombardia | Sicilia | Prov. Aut. Trento | Veneto | Totale GIF |
|----------------------|----------------|-----------|-----------|---------|-------------------|--------|------------|
| Totale | | | | | | | |
| 02-03 | -23,5 | | -21,8 | +50,2 | -6,7 | -12,1 | -14,6 |
| 03-04 | -7,6 | -14,1 | +46,0 | +39,8 | -24,2 | -2,9 | +11,1 |
| Vaccini | | | | | | | |
| 02-03 | -1,8 | | -27,5 | +94,1 | +1075,0 | +32,1 | +13,1 |
| 03-04 | +36,8 | +116,7 | +227,3 | +278,8 | -38,3 | +30,4 | +72,9 |
| Altri farmaci | | | | | | | |
| 02-03 | -29,2 | | -20,9 | +46,5 | -33,8 | -23,1 | -20,3 |
| 03-04 | -23,7 | -34,0 | +17,6 | +13,2 | -17,9 | -17,1 | -6,5 |

La tabella mostra dati molto interessanti; le variazioni sul totale sono di fatto quelle mostrate e commentate dalla tabella 1. Complessivamente il GIF aveva avuto un calo delle segnalazioni nel 2003 del 14,6% mentre nel 2004 ha un aumento dell'11,1%.

Il dato limitato ai soli vaccini evidenzia il complessivo significativo aumento delle segnalazioni del 2004 rispetto al 2003 (+73%) e l'estrema variabilità regionale. L'aumento è comune a quasi tutte le regioni ed è essenzialmente legato non ad una maggiore attenzione a questi farmaci ma alla rilevazione di segnalazioni che seguivano in passato un altro percorso.

Il dato relativo ai farmaci, vaccini esclusi, è il più preoccupante. Complessivamente le segnalazioni per questi farmaci scendono nel 2004 del 6,5% con un trend che in continua discesa dopo il 2001, l'anno del caso cerivastatina. Il dato è migliore rispetto alla proiezione del -10% fatta nel primo semestre (vedi il rapporto I semestre 2004) ma il trend rimane negativo. In questo quadro le uniche realtà positive sono la Lombardia e la Sicilia. Se per quest'ultima si conferma l'incremento osservato negli anni precedenti, iniziato con le attività del Centro regionale, più sorprendente è l'aumento della Lombardia (+17,6%), in controtendenza rispetto al dato dell'anno precedente (-20,9%). A questo risultato hanno certamente contribuito le attività del Centro regionale lombardo di farmacovigilanza, che, tra le altre cose, ha creato progetti specifici di segnalazione "assistita" all'interno di grandi ospedali di Milano che hanno dato ottimi risultati e che verranno se possibile esportati ad altre regioni.



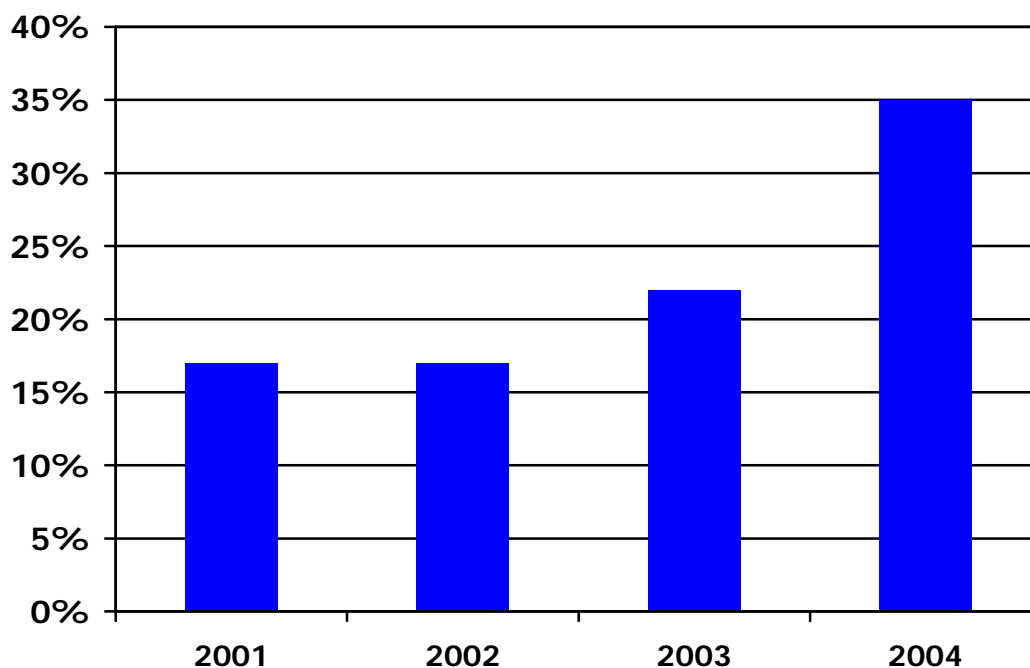
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Il dato del GIF è ovviamente in linea con quanto osservato nel database ministeriale, anche se un raffronto diretto è reso difficile dal fatto che i dati vengono in quel database suddivisi per data di insorgenza della reazione, mentre nel database GIF si considera la data di compilazione della scheda. In ogni caso nelle regioni italiane che non aderiscono al GIF è maggiore l'aumento delle segnalazioni da vaccini così come è più consistente il calo delle segnalazioni per gli altri farmaci.

Nel 2004 le segnalazioni delle regioni del GIF rappresentano il 64% del totale italiano. Il tasso di segnalazione è più del doppio nel GIF rispetto al resto d'Italia (170 contro 70 segnalazioni per milione di abitanti).

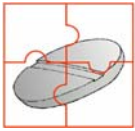
Figura 2. Percentuale delle segnalazioni da vaccino sul totale delle segnalazioni nel database del GIF



La figura 2 mostra la percentuale di segnalazioni da vaccini nel GIF rispetto al totale delle segnalazioni negli ultimi quattro anni.

Questa percentuale sta notevolmente aumentando come conseguenza dell'aumento delle segnalazioni da vaccino e del calo delle segnalazioni per gli altri farmaci.

Come ricordato nel precedente rapporto l'aumento delle segnalazioni da vaccino è legato alle modifiche nel flusso di queste schede nel sistema dopo il decreto di maggio 2003; il sistema si sta lentamente adeguando alle nuove normative e le segnalazioni da vaccini sono probabilmente destinate ancora ad aumentare nei prossimi mesi.



GIF

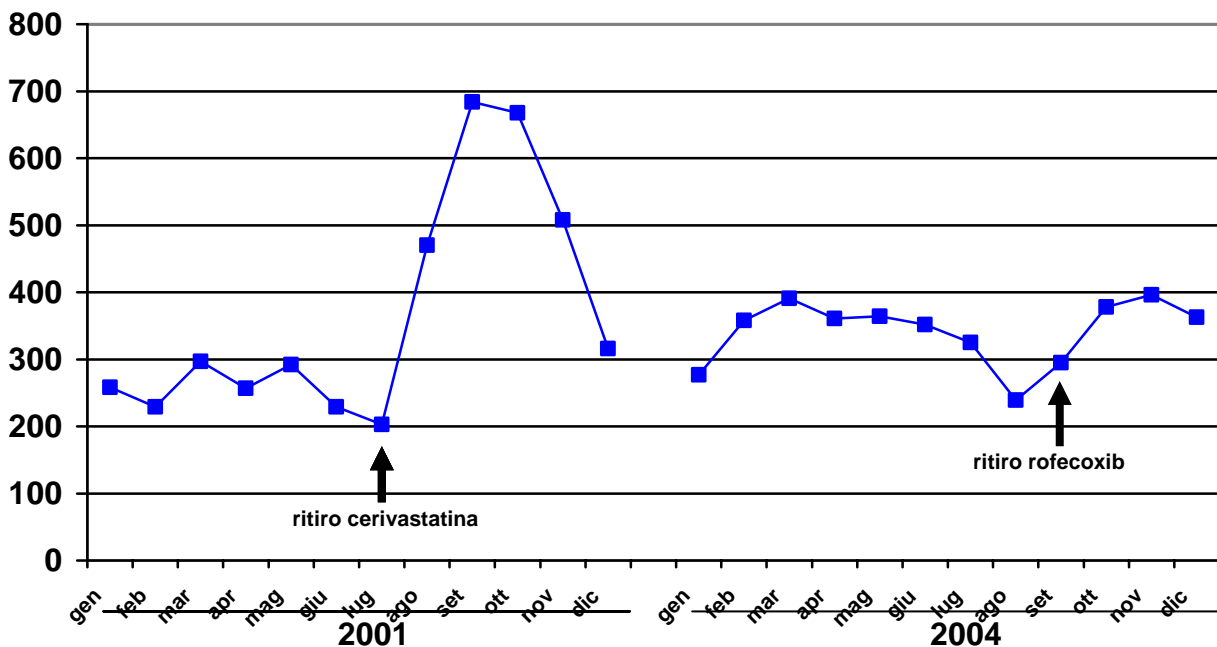
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Scarsissimo impatto sul numero delle segnalazioni ha avuto il ritiro del rofecoxib lo scorso settembre, soprattutto se paragonato con quanto era successo con il "caso cerivastatina" nell'agosto 2001 (figura 3).

Bisogna tenere presente che nel periodo estivo è sempre presente un calo delle segnalazioni con un picco negativo nel mese di agosto, recuperato negli ultimi mesi dell'anno.

Ciò è ovviamente in linea con lo scarso impatto avuto da questo ritiro nei media (giornali, televisioni ecc.), fatto sorprendente se consideriamo la diffusione di questo farmaco e il numero delle persone esposte. E' anche vero però che proprio il caso cerivastatina aveva "sensibilizzato" gli operatori sul problema delle reazioni avverse da farmaci e quindi questo ritiro è stato probabilmente vissuto in modo meno traumatico.

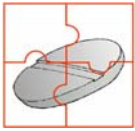
Figura 3. Numero mensile delle segnalazioni nel 2001 e nel 2004



Un dato certamente positivo è l'aumento nel 2004 del numero dei segnalatori (figura 4).

I dati del primo semestre non avevano potuto dare per il 2004 indicazioni certe al riguardo ma il dato complessivo mostra un aumento nel numero di medici/segnalatori che hanno inviato almeno una segnalazione rispetto all'anno precedente. La situazione anche in questo caso è molto diversa da regione a regione. A fronte di un calo consistente dei segnalatori in Emilia Romagna (-30%) vi sono i dati positivi della Sicilia e soprattutto della Lombardia (+45%) che rendono positivo anche il dato complessivo del GIF (+8,5%). Pur tenendo conto delle segnalazioni da vaccino questo dato inverte un trend in discesa e fa ben sperare per il futuro.

Non vi sono grosse novità rispetto agli anni scorsi per quello che riguarda la provenienza delle segnalazioni (figura 5).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Le segnalazioni provengono in larghissima parte da medici. Ovviamente in aumento la percentuale delle schede provenienti dai distretti sanitari (aumento dei vaccini) che raggiungono il 21,2%. Poche le segnalazioni da farmacisti, anche se in continuo leggero aumento negli ultimi 5 anni. Solo 11 le segnalazioni da parte degli infermieri.

Pochissime sono anche le segnalazioni provenienti dai cittadini, nonostante questa possibilità fosse stata pubblicizzata nell'opuscolo "Pensiamo alla salute" a cura della Presidenza del Consiglio dei Ministri - Ministero della Salute recentemente inviato a tutte le famiglie italiane.

Figura 4. Numero di medici/operatori sanitari che hanno inviato almeno una segnalazione nel periodo 2000-2004. Sono state escluse le segnalazioni del Friuli Venezia Giulia e della Provincia Autonoma di Trento per dati incompleti nei 5 anni.

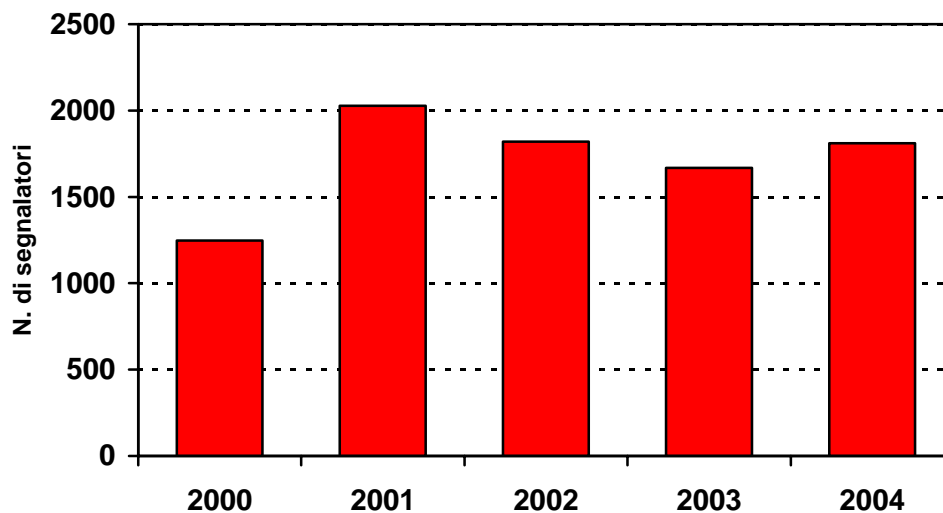
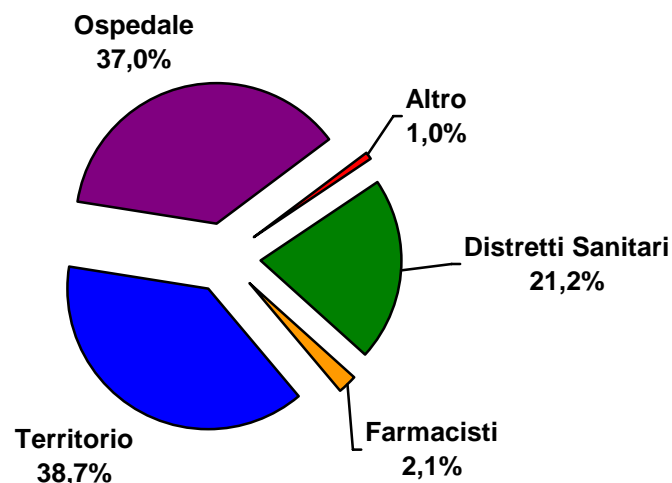
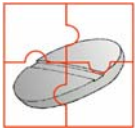


Figura 5. Provenienza delle segnalazioni nel 2004





GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

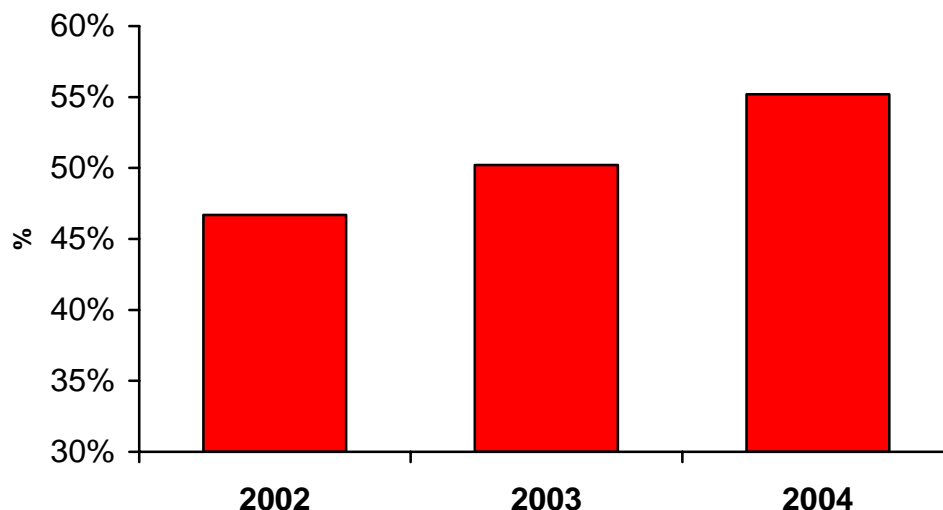
Più complicato è l'aspetto relativo alla "qualità" delle segnalazioni. Uno degli obiettivi della legge del maggio 2003 era quella di limitare gli obblighi per i segnalatori tramite la definizione di linee guida per la segnalazione. Ricordiamo che secondo queste linee guida vanno segnalate tutte le reazioni per i vaccini e per i farmaci inseriti nella lista ministeriale mentre andrebbero segnalate solo le reazioni gravi e non note per tutti gli altri farmaci.

L'adesione a queste linee guida con un numero invariato di segnalatori porterebbe ad una diminuzione delle segnalazioni, compensata da una maggiore qualità della banca dati (non vengono più segnalate reazioni non gravi a farmaci "vecchi", reazioni poco utili agli scopi della segnalazione spontanea).

Uno dei criteri di qualità quindi dovrebbe essere la percentuale di segnalazioni gravi nella banca dati. La figura 6 mostra proprio la percentuale di queste segnalazioni negli ultimi tre anni escludendo i vaccini, per i quali è previsto vengano segnalate tutte le reazioni.

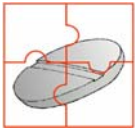
Ricordiamo che nel GIF vengono ritenute gravi non solo le segnalazioni con la compilazione del campo Gravità (Decesso, Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione, Invalidità permanente o grave, Reazione che ha messo il paziente in pericolo di vita, Anomalie congenite/deficit nel neonato) ma anche quelle che, pur considerate "non gravi" dal medico riportavano almeno una reazione "potenzialmente" grave secondo i criteri stabiliti dall'OMS (Critical Term List).

Figura 6. Percentuale di segnalazioni gravi nel periodo 2002-2004. Sono state escluse le segnalazioni da vaccini.



Le segnalazioni gravi hanno rappresentato nel 2004 il 55% delle segnalazioni, con un aumento del 5% rispetto all'anno precedente.

Questo dato può essere influenzato dalle segnalazioni relative a farmaci inseriti nella lista ministeriale dei farmaci sotto monitoraggio intensivo. Le linee guida prevedono che per questi farmaci debbano essere segnalate tutte le reazioni, anche quelle non gravi e note.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

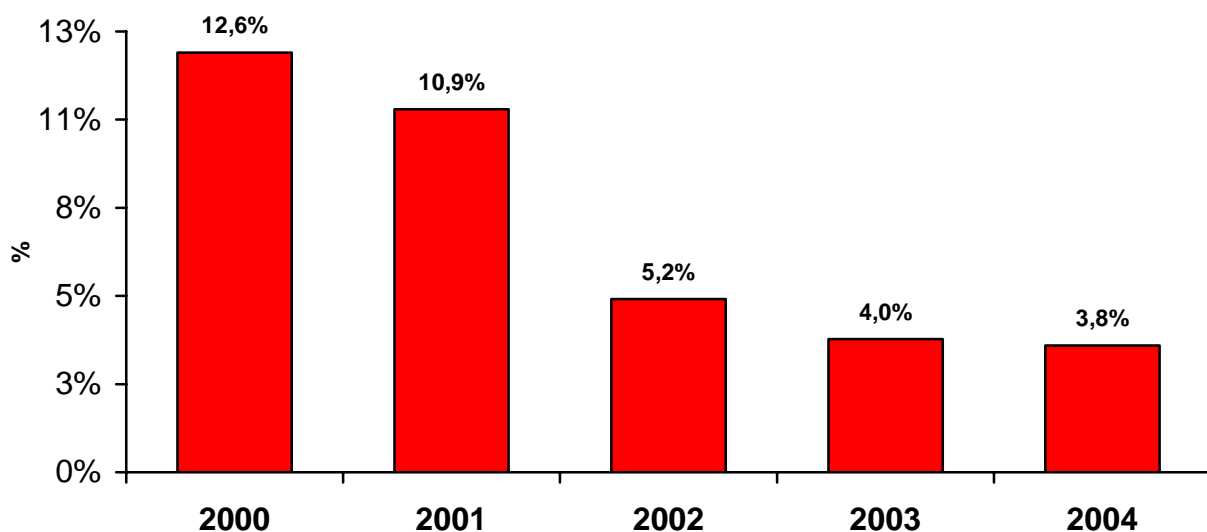
Ricordiamo che la lista era nata con lo scopo di elencare i nuovi farmaci immessi in commercio: per questi farmaci le informazioni sulla sicurezza sono scarse e quindi sono importanti anche le segnalazioni di reazioni non gravi e note. La prima lista è stata pubblicata nel gennaio 2004 ed è stata già modificata 3 volte aggiungendo di volta in volta diversi farmaci (nessun farmaco è stato invece tolto).

Alcune delle specialità medicinali inserite nella lista contengono peraltro principi attivi di largo consumo ed in commercio già da diversi anni (montelukast, atorvastatina, celecoxib); questi inserimenti, molto discutibili se si considerano le finalità della segnalazione spontanea e il rationale della creazione della lista, rendono difficile la valutazione dell'aderenza dei medici alle linee guida. Spesso infatti è impossibile dai dati presenti nella scheda l'identificazione esatta di una specialità medicinale sospetta.

Se si escludono i tre farmaci sopra elencati, nel 2004 326 segnalazioni (7,9%) contengono farmaci presenti nelle liste ministeriali e il 39,9% di queste segnalazioni sono gravi.

Molte delle segnalazioni che arrivano riportano quindi reazioni non gravi riferite a farmaci "vecchi".

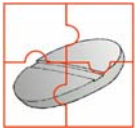
Figura 7. Percentuale di segnalazioni con grado di documentazione uguale a 0 (mancano data di insorgenza della reazione o data di inizio della terapia)



Altro aspetto nella qualità delle segnalazioni è il grado di documentazione (Figura 7). Le segnalazioni del GIF vengono suddivise sulla base delle informazioni riportate in quattro categorie (grado di documentazione) sulla base della classificazione del centro OMS di Uppsala:

grado 0 - non sono riportate la data di insorgenza della reazione o la data di inizio della terapia

grado 1 - sono riportate sia la data di insorgenza della reazione che la data di inizio della terapia



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

grado 2 – oltre al grado 1 sono riportate anche il motivo d'uso del farmaco sospetto e l'esito della reazione

grado 3 - oltre al grado 2 sono riportate informazioni su dechallenge e rechallenge

Un basso grado di documentazione non consente una corretta analisi del rapporto di causalità farmaco-evento. Negli ultimi anni sta diminuendo progressivamente la percentuale di segnalazioni con grado di documentazione 0 e questo è certamente un dato positivo.

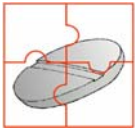
La tabella 3 mostra i farmaci più segnalati nel corso del 2004 con la differenza percentuale del reporting rate rispetto al 2003.

Tabella 3. Elenco dei farmaci più segnalati nel 2004 con la percentuale di segnalazioni gravi e differenza percentuale del reporting rate rispetto al 2003 (nel calcolare questa variazione sono state escluse le segnalazioni da vaccino).

| Principio attivo | N. segn. | % segn gravi | Delta %* 2003-2004 |
|----------------------------------|----------|--------------|--------------------|
| amoxicillina + acido clavulanico | 106 | 59% | +17% |
| ticlopidina | 85 | 88% | +91% |
| nimesulide | 72 | 76% | +32% |
| etoricoxib | 63 | 46% | NA |
| levofloxacina | 62 | 61% | -27% |
| acido acetilsalicilico | 54 | 76% | +58% |
| rosuvastatina | 54 | 22% | NA |
| amoxicillina | 51 | 55% | -21% |
| iomeprolo | 47 | 36% | -6% |
| atorvastatina | 44 | 52% | -9% |
| simvastatina | 43 | 49% | -5% |
| ceftriaxone | 39 | 69% | +32% |
| ciprofloxacina | 38 | 74% | +24% |
| fluvastatina | 37 | 49% | -22% |
| claritromicina | 36 | 47% | -16% |
| celecoxib | 35 | 57% | -31% |
| ketoprofene | 34 | 50% | +15% |
| iopromide | 28 | 71% | -30% |
| diclofenac | 28 | 46% | -16% |
| paracetamolo | 27 | 74% | -9% |
| rofecoxib | 26 | 54% | -45% |

* variazioni in percentuale del reporting rate (numero di segnalazioni rispetto al totale annuale).

Ogni anno osserviamo variazioni anche consistenti di questa percentuale per i singoli principi attivi. Ai primi posti troviamo farmaci di largo consumo quali l'amoxicillina, da sola o in associazione con l'acido clavulanico, la nimesulide, l'acido acetilsalicilico o le statine. Nella lista spiccano però due farmaci entrati in commercio nel corso del 2004, l'etoricoxib e la rosuvastatina. Si è molto



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

discusso sul profilo di rischio di entrambi questi farmaci. L'etoricoxib è stato coinvolto nel dibattito sul rischio cardiovascolare associato a questa classe di farmaci che ha seguito il ritiro del rofecoxib. La rosuvastatina è stata molto criticata nel 2004, soprattutto negli Stati Uniti, con particolare riguardo alla rabdomiolisi e alla tossicità renale. E' quindi possibile che l'alto numero di segnalazioni per questi farmaci sia la conseguenza di questo "effetto di notorietà".

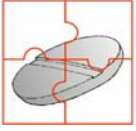
E' però anche possibile che la presenza di questi farmaci tra quelli più segnalati sia indice di un loro ampio utilizzo, non giustificato dal momento che non rappresentano una novità terapeutica.

La tabella evidenzia che le segnalazioni per il celecoxib e per il rofecoxib nel 2004 sono diminuite in percentuale rispettivamente del 31% e del 45% rispetto al 2003. Questo dato relativo ai coxibi conferma l'osservazione fatta in precedenza sullo scarso impatto avuto dal ritiro del rofecoxib rispetto al caso cerivastatina dell'agosto 2001, anche se bisogna ricordare che il ritiro è avvenuto a settembre.

Per quanto riguarda gli altri farmaci la ticlopidina ha quasi raddoppiato in percentuale le sue segnalazioni, mentre è in calo la percentuale per i mezzi di contrasto dopo i forti aumenti degli ultimi due anni.

In conclusione:

- Nelle regioni del GIF il numero di segnalazione nel 2004 è cresciuto rispetto al 2003. Questo aumento è però dovuto all'aumento delle segnalazioni per i vaccini, ora viste anche dai responsabili di farmacovigilanza delle ASL. Le segnalazioni da vaccino rappresentano circa un terzo delle segnalazioni relative al 2004
- Le segnalazioni da farmaci (esclusi i vaccini) calano in tutte le regioni tranne la Lombardia e la Sicilia. In queste regioni è anche in aumento il numero di segnalatori, in calo nelle altre regioni.
- I segnalatori sono quasi esclusivamente medici. Di fatto inesistenti le segnalazioni da infermieri e cittadini, pochissime quelle da farmacisti. Preoccupa il calo dei segnalatori in alcune regioni.
- Il tasso di segnalazione nelle regioni del GIF (170 segnalazioni per milione di abitanti), pur essendo molto più alto rispetto a quello delle altre regioni italiane (70) rimane ancora distante da quello che è considerato il gold-standard internazionale (250-300), soprattutto se consideriamo la presenza delle segnalazioni da vaccini, che molte nazioni raccolgono in database diversi. Rimane quindi ancora molto lavoro da fare soprattutto per diffondere tra i medici la "cultura della segnalazione" e per far entrare nel sistema intere categorie professionali tuttora assenti quali gli infermieri. Esperienze condotte in altri Paesi europei indicano come anche le segnalazioni dai consumatori/cittadini potrebbero essere estremamente utili. Anche altre Nazioni hanno peraltro avuto un calo delle segnalazioni. Nel Regno Unito, nazione storicamente legata alla

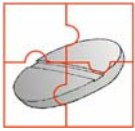


GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

segnalazione spontanea, le segnalazioni sono calate del 50% nel periodo 2000-2002 (R. Shah, BJCP, 58:5, 452, 2004).

- Le esperienze condotte in Lombardia di "segnalazione assistita" all'interno di grandi ospedali mostrano gli ampi margini di manovra esistenti e indicano come sia possibile con risorse contenute ottenere buoni risultati in questo campo.
- L'aumento della percentuale di segnalazioni gravi è certamente un dato positivo e indice di una migliore "qualità" della banca dati. Anche il leggero ulteriore calo delle schede con basso grado di documentazione va visto in tal senso. E' però importante non dimenticare che la ricerca dei segnali si basa sul numero delle segnalazioni e che quindi la quantità delle schede ricevute è altrettanto importante. A livello internazionale vi è una tendenza ad allargare quanto più possibile la base dei segnalatori coinvolgendo categorie negli anni scorsi escluse dal sistema quali i cittadini. Ciò porta inevitabilmente ad una maggiore difficoltà nell'analizzare i dati alla ricerca dei segnali.
- E' comunque importante, soprattutto in banche dati come quella del GIF, avere una buona "qualità" nella gestione delle segnalazioni, a partire dall'inserimento e codifica dei dati e dalla metodologia utilizzata nella fase di ricerca del segnale.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

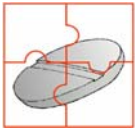
I segnali del 2004

Presentiamo ora i dati più interessanti relativi alle segnalazioni del 2004. La metodologia utilizzata nella selezione dei segnali è stata illustrata in precedenti resoconti (anno 2003 e posteriori). Ricordiamo solo che molti dei segnali commentati non rispondono alla classica definizione di segnale, ma riguardano reazioni forse note agli addetti ai lavori ma meno note a chi prescrive e usa questi farmaci. Sono elencate anche le coppie farmaco-reazione segnalate nel corso del primo semestre per le quali diamo il dato aggiornato.

- **ACE-inibitori e alopecia**
- **Allopurinolo e rhabdmiolisi**
- **Amoxicillina con o senza acido clavulanico: epatite e sindrome di Stevens Johnson**
- **Antiaggreganti piastrinici (ticlopidina, clopidogrel e abciximab) e reazioni ematologiche**
- **Azitromicina, claritromicina e agranulocitosi**
- **Atorvastatina: rottura del tendine, impotenza e ginecomastia**
- **Bifosfonati (acido zoledronico e pamidronico) e osteonecrosi della mandibola**
- **Ciprofloxacina, levofloxacina e torsioni di punta**
- **Ciprofloxacina e rottura del tendine**
- **Cotrimossazolo e reazioni ematologiche**
- **Coxibi e reazioni cardiovascolari**
- **Darbepoetina, epoetine e tromboflebiti**
- **Diosmina e alterazioni del ciclo mestruale**
- **Etoricoxib: edema declive e periferico, anomalie visive e alopecia**
- **Fluvastatina, rosuvastatina e reazioni epatiche**
- **Fluvoxamina e trombocitopenia**
- **Metotrexato: errori nella terapia**
- **Mezzi di contrasto e gravi reazioni cardiovascolari**
- **Mirtazapina e reazioni epatiche**
- **Nimesulide e sindrome di Stevens Johnson**
- **Tiocolchicoside e shock anafilattico**
- **Vaccino morbillo-parotite-rosolia e reazioni allergiche**

ACE-inibitori e alopecia

Abbiamo ricevuto nel secondo semestre 2004 due segnalazioni di alopecia da ACE-inibitori. Attualmente la banca dati contiene 8 segnalazioni di questa reazione, tre attribuite al ramipril, tre al lisinopril e due all'associazione enalapril-idroclorotiazide. La tabella sottostante elenca le caratteristiche dei pazienti e il tempo di latenza della reazione (da alcuni giorni fino a sette mesi dopo l'inizio della terapia). Spesso la reazione migliora dopo la sospensione.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

| Principio attivo | Latenza | Età | Sesso | Esito |
|------------------------------|---------------|-----|-------|---------------|
| enalapril + idroclorotiazide | | 55 | F | Guarigione |
| enalapril + idroclorotiazide | Due mesi | 61 | M | Persistenza |
| lisinopril | Sette mesi | 69 | F | Miglioramento |
| lisinopril | 10 giorni | 82 | M | Guarigione |
| lisinopril | 9 giorni | 78 | F | Guarigione |
| ramipril | Alcuni giorni | 75 | F | ND |
| ramipril | Due mesi | 61 | M | ND |
| ramipril | Cinque mesi | 55 | M | Guarigione |

Nel database OMS sono presenti molte segnalazioni di alopecia da ACE inibitori (nella tabella sottostante quelle relative ai principi attivi più usati)

| Principio attivo | N. segnalazioni |
|------------------|-----------------|
| Captopril | 133 |
| Enalapril | 184 |
| Fosinopril | 20 |
| Lisinopril | 88 |
| Perindopril | 23 |
| Quinapril | 14 |
| Ramipril | 62 |

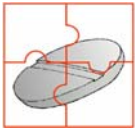
L'alopecia da ACE-inibitori è una reazione avversa nota e descritta nella scheda tecnica dell'enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril, moexipril, zofenopril, anche se la letteratura riporta solamente rari casi e piuttosto datati (1,2,3). Una ricerca in letteratura non ha evidenziato studi importanti su questa associazione ed uno degli articoli più recenti risale a cinque anni fa (4). In questo articolo gli autori descrivono 2 casi di alopecia reversibile medicamentosa insorta nei bambini in terapia con ACE-inibitori. Gli autori si soffermano su questa reazione perché mai riportata nei bambini ed ipotizzano il meccanismo sotteso a questa ADR. Affermano che probabilmente l'alopecia scaturisce da una deficienza di ioni zinco derivante dal meccanismo farmacologico degli ACE-inibitori. Questa classe di composti, infatti, inibiscono l'ACE attraverso un sistema di binding agli ioni zinco.

Gli ACE-inibitori rientrano tra le classi di farmaci maggiormente utilizzati e quindi a maggior ragione ci sembra opportuno prestare attenzione a questa reazione avversa, magari un po' insolita, nota, ma forse non tanto conosciuta dal personale medico, data comunque la poca documentazione presente in letteratura.

Bibliografia

1 Ahmad S. "Enalapril and reversibile alopecia", Arch Intern Med, 1991 Feb; 151(2): 4

2 Motel PJ "Captopril and alopecia: a case report and review of known cutaneous reactions in captopril use", J Am Acad Dermatol. 1990 Jul;23(1):124-5.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

3 Leaker B, Withworth JA, "Alopecia associated with captopril treatment", Aust N Z J Med. 1984 Dec;14(6):866.

4 F. Jochum, J, Ruboet al. "Reversibile Alopecia medicamentosa durch ACE-Hemmer", Monatsschr Kinderheilkd 3, 2000.

Allopurinolo e rabdomiolisi

Associazione commentata nel precedente rapporto a cui rimandiamo. Non sono giunte nuove segnalazioni.

Amoxicillina con e senza acido clavulanico e sindrome di Steven Johnson (SSJ)

Lo scorso semestre avevamo confrontato il numero di segnalazioni di SSJ da amoxicillina con quelle da amoxicillina + acido clavulanico. Nel secondo semestre è giunta una nuova segnalazione. Attualmente il database contiene 11 segnalazioni di SSJ attribuite all'amoxicillina+acido clavulanico (su un totale di 1024 segnalazioni pari al 1,07%) e 2 attribuite all'amoxicillina (su 1062 segnalazioni pari allo 0,19%). E' ancora evidente quindi la differenza tra i due farmaci; per il commento rimandiamo a quanto già scritto lo scorso semestre.

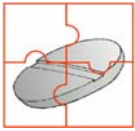
Amoxicillina con e senza acido clavulanico e reazioni epatiche

Sempre lo scorso semestre avevamo commentato anche i dati relativi alle reazioni epatiche da amoxicillina con o senza acido clavulanico. Durante questo semestre sono giunte 4 segnalazioni di epatite colestatica ed una di aumento di enzimi epatici attribuite all'amoxicillina + acido clavulanico. Ripresentiamo quindi i dati aggiornati relativi a questo problema rimandando per il commento a quanto scritto la volta scorsa.

| ADR epatiche | Amoxicillina (1062 segn.) | Amoxi-clavulanico (1024 segn.) |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Epatite | 1 | 13 |
| Epatite colestatica | 2 | 11 |
| Aumento enzimi epatici | 1 | 10 |
| Epatite mista* | 0 | 2 |
| Ittero | 1 | 1 |
| Necrosi epatica | 1 | 1 |
| Colangite | 0 | 1 |
| N° DI SEGNALAZIONI | 6 (0,56%) | 39 (3,8%) |

*casi di epatite con associato ittero

La tabella riportata sopra descrive i casi di ADR epatiche da amoxicillina vs amoxi-clavulanico presenti nel database. I dati mostrano un chiaro aumento delle reazioni epatiche da amoxicillina + acido clavulanico, anche di quelle gravi quali l'epatite.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

A fronte di un totale di 39 segnalazioni di reazioni epatiche da amoxi-clavulanico in tutto il database e di un numero sovrapponibile di segnalazioni di ADR da amoxicillina (1024 vs 1062), il database contiene 6 segnalazioni di ADR epatiche associate a quest'ultima.

Provando a valutare i casi di ADR epatiche da amoxi-clavulanico presenti nel database del GIF, abbiamo diviso i pazienti con ADR da amoxi-clavulanico in due gruppi: quelli con ADR epatiche e tutto il resto delle segnalazioni. I risultati sono riportati nella sottostante tabella.

| | Pz con ADR epatiche da amoxi-clavulanico | Pz con altre ADR da amoxi-clavulanico |
|---|--|---------------------------------------|
| Numero di casi | 39 | 985 |
| Età media dei pazienti | 53,9 (SD 23,5) | 42,7 (SD 23,7) |
| Donne (%) | 21 (53,9%) | 591 (60,0%) |
| Via di somministrazione | | |
| Parenterale | 3 (7,7%) | 32 (3,3%) |
| Orale | 28 (71,8%) | 775 (78,7%) |
| Non riportata | 8 (20,5%) | 183 (18,7%) |
| Intervallo tra assunzione farmaco e comparsa ADR (giorni) | 10,9 (SD 15,8) | 4,6 (SD 10,2) |
| Assunzione di farmaci concomitanti | 20 (51,3%) | 272 (27,6%) |

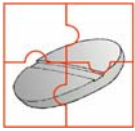
I nostri dati indicano che la comparsa di eventi epatici si associa in maniera statisticamente significativa alla contemporanea assunzione di più farmaci, come riportato in letteratura (1).

Gli altri dati, anche se non in maniera statisticamente significativa, sembrano indicare altri fattori di rischio quali età, sesso maschile, somministrazione parenterale, terapia prolungata.

Antiaggreganti piastrinici (ticlopidina, clopidogrel e abciximab) e reazioni ematologiche

Abbiamo più volte in passato parlato del problema delle reazioni ematologiche da antiaggreganti piastrinici, in particolare la ticlopidina. Nel resoconto del primo semestre 2004 è stato commentato in dettaglio il problema delle reazioni ematologiche da ticlopidina e clopidogrel a cui rimandiamo.

Le due tabelle sottostanti riportano i dati aggiornati a tutto il 2004 per gli antiaggreganti con almeno 10 segnalazioni, con la percentuale di segnalazioni riportanti reazioni ematologiche e il numero di segnalazioni ad esito fatale. Viene anche riportato il dettaglio delle reazioni ematologiche segnalate, suddivise come preferred term dell'OMS.



GIF

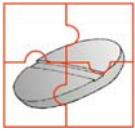
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

| Principio attivo | N. segn | Pz. con reaz. ematol | % | Segn. ematol. ad esito fatale |
|------------------|---------|----------------------|-------|-------------------------------|
| ticlopidina | 494 | 226 | 45,7% | 16 (5 nel 2004) |
| clopidogrel | 42 | 23 | 54,8% | 1 |
| indobufene | 36 | 9 | 25,0% | 0 |
| abciximab | 15 | 13 | 86,7% | 0 |
| tirofiban | 15 | 11 | 73,3% | 0 |
| dipiridamolo | 13 | 1 | 7,7% | 0 |

| | abcixi | clopido | dipiri | indob | ticlop | tirof |
|--------------------------------------|--------|---------|--------|-------|--------|-------|
| AGRANULOCITOSI | | 2 | | 1 | 32 | |
| ANEMIA | | 2 | | 1 | 10 | |
| ANEMIA APLASTICA | | | | | 1 | |
| ANEMIA EMOLITICA | | | | | 2 | |
| ANEMIA EMOLITICA CON TAD NEGATIVO | | | | | 1 | |
| ANEMIA MEGALOBLASTICA | | | | | 1 | |
| ANEMIA NORMOCITICA | | | | | 1 | |
| APLASIA MIDOLLARE | | | | | 13 | |
| COAGULAZIONE INTRAVASALE DISSEMINATA | 1 | | | | | |
| DEPRESSIONE MIDOLLARE | | | | | 4 | |
| EMATOMA | | 3 | | | 6 | 1 |
| EMORRAGIA NS | | | | | 2 | |
| EMORRAGIA RETROPERITONEALE | 1 | | | | | |
| EPISTASSI | 1 | 1 | | | 2 | |
| GRANULOCITOPENIA | | 4 | | 1 | 49 | |
| LEUCOPENIA | | | | 1 | 67 | |
| LINFADENOPATIA | | | | | 2 | |
| LINFANGITE | | | | | 1 | |
| LINFOPENIA | | | | | 1 | |
| MONOCITOSI | | | | | 1 | |
| PANCITOPENIA | | | | | 9 | |
| PATOLOGIA MIELOPROLIFERATIVA | | | | | 1 | |
| PORPORA | 1 | 4 | 1 | 3 | 8 | 1 |
| PORPORA TROMBOCITOPENICA | | 1 | | | 7 | |
| PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA | | 1 | | | 14 | |
| SINDROME UREMICO-EMOLITICA | | | | | 1 | |
| TEMPO DI COAGULAZIONE: AUMENTO | | | | | | |
| TROMBOCITOPENIA | 10 | 8 | | 2 | 40 | 11 |
| TROMBOSI | | 1 | | | | |

Cinque delle 10 trombocitopenie attribuite all'abciximab sono state segnalate nel 2004. Queste reazioni avverse sono comparse tutte in soggetti di sesso maschile in post-infarto.

L'insorgenza di trombocitopenia dopo assunzione di abciximab è nota in letteratura ed è riportata nel foglietto illustrativo del farmaco. Meno noto è invece il fatto che diverse trombocitopenie da abciximab non sono reali, ma piuttosto delle pseudotrombocitopenie. La pseudotrombocitopenia è data da un "falso positivo" dovuto a interazioni in vitro. Per escludere la



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

pseudotrombocitopenia si raccomanda di separare i campioni di sangue in tre provette contenenti una EDTA (acido etilenediaminetetracetico), citrato e eparina. Una bassa conta piastrinica nella provetta contenete EDTA, ma non in quella contenente citrato e/o eparina indica una diagnosi di pseudotrombocitopenia (1).

Al contrario della trombocitopenia, la pseudotrombocitopenia non richiede trattamenti specifici o l'interruzione precoce del trattamento con abciximab.

In 4 importanti trial clinici è risultato che la frequenza di pseudotrombocitopenia è di 2,1% (117 su 5476 pazienti) per i pazienti trattati con abciximab e 0,6% (17 su 3079 pazienti) per i pazienti trattati con placebo. Di tutti i pazienti trattati con abciximab il 36,3% delle trombocitopenie diagnosticate si sono verificate essere delle pseudotrombocitopenie (2).

Bibliografia

1. Product Information: ReoPro(R), abciximab. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 12/2003
2. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ et al: Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36(1):75-83

Azitromicina, claritromicina e agranulocitosi

Associazione commentata nel precedente rapporto a cui rimandiamo. Non sono giunte nuove segnalazioni.

Atorvastatina: rottura del tendine, impotenza e ginecomastia

Rottura del tendine

Durante questo periodo abbiamo ricevuto una segnalazione di rottura del tendine d'Achille attribuita alla atorvastatina. Nel database GIF sono presenti una rottura del tendine del bicipite sinistro e una tendinite alla mano destra.

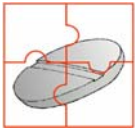
Negli ultimi dieci anni la prescrizione di farmaci ipolipemizzanti come le statine è notevolmente aumentata.

In medicina generale sono ampiamente utilizzate nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari maggiori poichè uniscono ad una provata efficacia anche una buona tollerabilità.

Anche se la maggior parte dei pazienti tollerano bene le statine, di cui già si conosce la tossicità nei confronti dell'apparato muscolo-scheletrico (dolori muscolari, miopatie e rhabdomiolisi), alcuni manifestano reazioni avverse (come le tendinopatie) che se dovessero insorgere comportano la sospensione del trattamento.

La tendinopatia da statine è un effetto di classe noto, in quanto già previsto nelle schede tecniche delle relative specialità medicinali.

Recentemente (nel 2001) sono stati pubblicati 4 case report di tendinite in pazienti che assumevano simvastatina e atorvastatina (due casi ciascuno); in particolare si tratta di un caso di tendinite degli estensori della mano, una



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

tensinovite del tendine tibiale anteriore e due tendinopatie del tendine d'Achille. In tutti i 4 casi la sintomatologia è migliorata, fino a completa guarigione, nell'arco di uno/due mesi dopo la sospensione della terapia (una possibile relazione di causalità è stata stabilita solo per due di questi quattro casi osservati). In un caso, la risomministrazione del farmaco a dosaggio dimezzato non ha provocato la ricomparsa della reazione.

Questi quattro casi di tendinopatia da statine, dunque, evidenziano una reazione avversa possibile e precedentemente poco considerata (probabilmente perché non sufficientemente segnalata) [1].

Spesso le lesioni tendinee e le tendiniti si manifestano molto più frequentemente nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, poiché a causa della gravità della patologia, assumono cronicamente e a dosaggi elevati più farmaci ipocolesterolemizzanti contemporaneamente.

Per esempio, come riportato nella banca dati Micromedex vol. 123, esiste un case report che correla l'associazione atorvastatina-ezetimibe ad un documentato aumento del rischio di sviluppo di miotossicità e di tendinopatia. Considerando il volume di prescrizione delle statine nel mondo e i dati fino ad oggi disponibili si può concludere che le tendinopatie sembrano essere eventi avversi molto rari, per esempio nessun caso è stato segnalato nelle prove su grande scala come studi osservazionali che hanno riguardato più di 30.000 soggetti [2].

Impotenza

Il database GIF contiene 5 segnalazioni di impotenza da atorvastatina (una in questo ultimo semestre). Anche l'impotenza è una reazione avversa nota ampiamente documentata in letteratura.

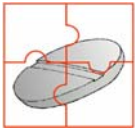
Erectile dysfunction and hypolipidaemic drugs

97

TABLE 1 Reports to the Committee on Safety of Medicines (Yellow Card Scheme) of cases of erectile dysfunction thought to be caused by lipid-lowering drugs

| Drug | No. of cases reported | Age (years) median (range) | Outcome | | No. of not recovered patients using another drug known to cause ED or with other factors |
|----------------|-----------------------|----------------------------|-----------|---------|--|
| | | | Recovered | Unknown | |
| Gemfibrozil | 16 | 56 (38-69) | 8 | 8 | 2: CABG surgery, nifedipine, spiro lactone |
| Bezafibrate | 39 | 56 (35-71) | 24 | 15 | 3: nifedipine, atenolol, IVF, diabetes |
| Fenofibrate | 7 | 56 (37-65) | 6 | 1 | 0 |
| Ciprofibrate | 18 | 51.5 (18-64) | 9 | 9 | 3: nicardipine, atenolol, cimetidine |
| Simvastatin | 49 | 56 (25-76) | 27 | 22 | 4: lisinopril, atenolol, diabetes |
| Pravastatin | 10 | 59 (52-67) | 6 | 4 | 1: bendrofluazide, gemfibrozil, methyl-dopa |
| Fluvastatin | 3 | 58 (44-66) | 3 | 0 | |
| Atorvastatin | 26 | 51 (41-69) | 16 | 10 | 6: atenolol, lofepramine, ranitidine, azathioprine, bezafibrate |
| Cerivastatin | 1 | 55 | 1 | 0 | |
| Cholestyramine | 2 | 43 | 2 | 0 | |
| Colestipol | 1 | 38 | 0 | 1 | 0 |

The table describes total number of reports for each drug, whether erectile dysfunction had resolved at the time of reporting and, in those where it had not, the number in whom other possible explanations are given.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Come riportato nelle schede tecniche, il rischio che questo effetto avverso possa manifestarsi durante un trattamento con atorvastatina viene definito come non comune (1:1.000).

La tabella della precedente pagina (Family practice 2002; 19: 95-98) mostra il numero di segnalazioni di disfunzione erettile segnalati al CSM inglese e evidenzia come la segnalazione di questa possibile reazione avversa sia molto più frequente per la simvastatina rispetto alle altre statine.

Una recente revisione sistematica della letteratura conclude che esistono numerose evidenze riguardo alla possibilità che la terapia con statine possa causare disfunzioni erettile e quindi impotenza. [2]

Ginecomastia

Riferite all'atorvastatina sono presenti nel database anche due segnalazioni di ginecomastia (una in quest'ultimo periodo).

La scheda tecnica del farmaco non riporta tra i possibili eventi avversi noti casi di ginecomastia. In letteratura non è stata reperita nessuna informazione che associ l'uso di atorvastatina a questa reazione avversa, ad eccezione dell'agenzia regolatoria Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC) che segnala 11 casi di pazienti trattati con simvastatina che hanno manifestato ginecomastia, inoltre in altri 170 casi osservati sono stati riportati pochi casi di perdita della libido e ginecomastia.

Sebbene esistano delle evidenze che la simvastatina possa causare delle alterazioni a livello circolatorio e nella concentrazione degli androgeni, il numero di segnalazioni è troppo basso per poter stabilire una quasi certa correlazione tra utilizzo di statine e ginecomastia.

Bibliografia

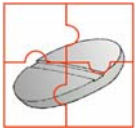
- [1] Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, Ziza JM. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. Joint Bone Spine 2001; 68: 430-3.
[2] Rizvi K, Hampson JP and Harvey JN. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. Family practice 2002; 19: 95-98.

Bifosfonati (acido zoledronico e pamidronico) e osteonecrosi della mandibola

Complessivamente, al 31.12.2004, nel database del GIF sono presenti 31 segnalazioni di osteonecrosi o osteomielite della mandibola e di ascessi mandibolari o dentali, associati all'assunzione di acido pamidronico e acido zoledronico.

I pazienti coinvolti (18 femmine, 13 maschi) erano in trattamento con acido zoledronico in 12 casi, con acido pamidronico in 7 casi e con entrambi i farmaci nei rimanenti.

Le indicazioni per l'uso erano rappresentate da metastasi ossee per malattia neoplastica (18 pazienti), mieloma multiplo (10), osteoporosi (1); in 2 casi l'indicazione non era riportata nella scheda.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Al momento della segnalazione, la reazione era ancora in corso in 22 pazienti, si era risolta in 4 casi; 4 pazienti erano deceduti (il decesso non era dovuto alla reazione avversa), mentre l'esito non era riportato in 1 caso.

I principali interventi adottati per il trattamento della reazione avversa sono stati sia di tipo chirurgico (osteotomia, toilette chirurgica, avulsione dentaria) sia di tipo medico (antibioticoterapia, ossigeno iperbarico).

L'analisi del database ministeriale ha rivelato, nello stesso periodo, la presenza di ulteriori 14 segnalazioni di reazioni avverse analoghe provenienti da altre regioni italiane.

L'associazione tra bifosfonati ed osteonecrosi della mandibola è nota in letteratura, in particolare per l'acido pamidronico e/o zoledronico somministrati per via endovenosa. Questi farmaci sono efficaci per il trattamento di numerose malattie osteolitiche tra cui il mieloma multiplo e le metastasi ossee da patologia neoplastica.

Il meccanismo d'azione non è completamente conosciuto ma sembra prevalentemente rappresentato da un'inibizione della funzione degli osteoclasti. Studi clinici controllati condotti negli anni '90 su oltre 3000 pazienti neoplastici non avevano evidenziato alcun caso di osteonecrosi della mandibola.

A partire dal 2002 sono stati pubblicati in letteratura diversi reports sulla possibile correlazione tra l'uso di bifosfonati e la comparsa di necrosi avascolari della mandibola.

Wang e collaboratori, per primi, hanno descritto 3 casi di osteonecrosi in donne sottoposte a chemioterapia per cancro metastatico della mammella in trattamento anche con pamidronato; in due casi l'evento è insorto dopo estrazione dentaria, mentre nel terzo caso si è sviluppato spontaneamente. Gli autori hanno attribuito lo sviluppo di osteonecrosi all'utilizzo dei bifosfonati.

Contemporaneamente, Marx e collaboratori hanno segnalato 36 casi di osteonecrosi avascolari in pazienti in trattamento con acido pamidronico o zoledronico per cancro metastatico, mieloma multiplo ed osteoporosi, nel 78% conseguenti ad estrazione dentaria e nel rimanente 22% insorti spontaneamente.

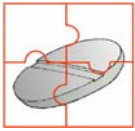
Ulteriori 63 casi sono stati descritti da Ruggiero e collaboratori nel 2004, 56 dei quali relativi a pazienti in terapia con bifosfonati endovenosi nel corso di chemioterapia antitumorale e 7 in trattamento con bifosfonati per via orale per osteoporosi. Le lesioni si sono manifestate più frequentemente a seguito di estrazione dentale.

Sulla base dei dati sopra riportati si possono trarre le seguenti considerazioni:

- La correlazione tra bifosfonati e necrosi avascolari della mandibola sembra dimostrata, anche se coesistono numerosi altri fattori di rischio.

Infatti i pazienti oncologici necessitano di trattamenti generalmente complessi comprendenti radioterapia, chemioterapia ed altri farmaci, come i corticosteroidi, che rappresentano una causa documentata di osteonecrosi.

E' noto inoltre che altri fattori di rischio per lo sviluppo di osteonecrosi della mandibola sono frequenti nei pazienti neoplastici quali ad esempio, infezioni



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

dentali e fistole, procedure dentali invasive con utilizzo di anestetici locali e vasocostrittori, e anemia.

Infine, un'analisi condotta sul General Practice Research Database comprendente 5,5 milioni di soggetti ha rilevato nei pazienti neoplastici un'incidenza di osteonecrosi, a diversa localizzazione, 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

- Sulla base dei dati attualmente disponibili non è possibile stabilire con precisione l'incidenza reale di tale evento. A fronte della stima dell'Azienda produttrice di 3 casi ogni 10.000 pazienti trattati per la segnalazione spontanea e di 1 caso per 1.000 negli studi clinici randomizzati, sono comparsi recenti lavori in letteratura, confermati da dati parziali italiani, che indicano invece un'incidenza molto maggiore, nell'ordine del 6-7%

- Nei casi descritti in letteratura, l'osteonecrosi si associa all'uso protratto dei bifosfonati ad alte dosi, somministrati per via endovenosa quali acido pamidronico e zoledronico. Alcuni autori hanno rilevato che tali composti contengono azoto nella struttura molecolare, sono caratterizzati da una potenza molto superiore a quella di altri farmaci della stessa classe e, non essendo metabolizzati, tendono ad accumularsi nel tessuto osseo partecipando al processo necrotico.

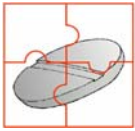
- La specifica localizzazione dell'osteonecrosi a livello mascellare è stata correlata ad alcuni fattori, tra cui la maggiore esposizione di questo osso all'ambiente esterno attraverso i denti, che sono frequentemente interessati da processi infiammatori ed infettivi e da altre patologie che aumentano il turnover osseo. Tale ipotesi è supportata dall'evidenza che la maggior parte dei casi di osteonecrosi consegue ad interventi dentali.

- Il trattamento di questi pazienti rimane estremamente difficile: la rimozione chirurgica del tessuto necrotico non risulta risolutiva e la terapia con ossigeno iperbarico non è efficace nel limitare la progressione dell'osteonecrosi; tuttavia, i pazienti con aree limitate di esposizione ossea sono stati efficacemente trattati con irrigazioni e terapia antibiotica.

Invece, i pazienti sintomatici con fratture patologiche spesso richiedono una resezione segmentale dell'osso con successiva ricostruzione.

In conclusione, è opportuno segnalare le seguenti precauzioni da adottare nei pazienti che iniziano il trattamento o che sono già in terapia:

- limitare l'uso di questi farmaci a stati ipercalcemici documentati (da metastasi ossee multiple e da mieloma) attuando un attento e continuo monitoraggio dei pazienti;
- prima di iniziare il trattamento, procedere ad un accurato esame dentale ed adottare misure preventive di igiene;
- evitare interventi dentali invasivi durante la terapia.
- il trattamento dei casi conclamati deve essere attuato tempestivamente e orientato al controllo della sintomatologia dolorosa e dell'infezione ossea, mediante cicli prolungati o intermittenti di terapie antibiotiche specifiche, irrigazioni e periodiche procedure chirurgiche mininvasive (es. drenaggi).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

L'associazione tra osteonecrosi della mandibola e bifosfonati è stata segnalata di recente anche da altri sistemi nazionali di farmacovigilanza; l'Australian Adverse Drug Reaction Bulletin riporta un totale di 9 casi segnalati in Australia, mentre la FDA ha inviato in data 5 maggio 2005 una Dear Doctor Letter a tutti i dentisti in seguito a 139 segnalazioni di osteonecrosi da acido pamidronico e zoledronico. Lo stesso Ministero italiano ha pubblicato un commento sull'ultimo numero del Bollettino Farmacovigilanza news.

Bibliografia

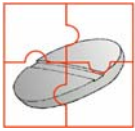
- ✓ Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1104-7.
- ✓ Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-7.
- ✓ Ruggiero SL, Merotra B, Rosemberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of biphosphonates: A review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-34.
- ✓ Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 2004; 98: 259-260.
- ✓ Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. J oral Maxillofac Surg 2004; 62: 763-4.
- ✓ Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates – A Word of Caution. Ann Acad Med Singapore 2004; 33(Suppl): 48S-49S.
- ✓ Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. J Oral Maxillofac Surgery 2004; 62: 391-392.
- ✓ Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34: 120-3.
- ✓ Durie B, Katz M, McCoy J, et al. Osteonecrosis of the jaws in myeloma. Time dependent correlation with Aredia and Zometa use. Reported as abstract n 756, American Society of Hematology (ASH) meeting, San Diego, CA, December 2004.

Ciprofloxacina, levofloxacina e torsioni di punta

Associazione commentata nel precedente rapporto a cui rimandiamo. Non sono giunte nuove segnalazioni.

Ciprofloxacina e rottura del tendine

Abbiamo già segnalato in precedenza (vedi resoconti del 2003) il problema delle tendiniti ed in particolare della più grave rottura del tendine associata ai fluorochinoloni. In particolare avevamo evidenziato come le rotture del tendine fossero associate in particolare alla levofloxacina rispetto agli altri fluorochinoloni. Durante il 2004, oltre alle segnalazioni di rottura del tendine da



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

levofloxacin, ve ne sono 3 associate alla ciprofloxacina. La tabella sottostante riassume i dati attualmente presenti nella banca dati GIF relativi a questa associazione.

| Reazione | cipro | levo | lome | moxi | norflo | ofloxa | peflo | ruflo |
|------------------|-------|------|------|------|--------|--------|-------|-------|
| TENDINE: ROTTURA | 3 | 26 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| TENDINITE | 35 | 84 | 11 | 7 | 14 | 3 | 18 | 3 |

La sproporzione verso la levofloxacin rimane evidente, anche se bisogna evidentemente considerare il largo uso di questo fluorochinolone. Salgono peraltro le segnalazioni di tendinite e rottura del tendine da pefloxacina e ciprofloxacina. Ricordiamo che nella già citata review di Khaliq et al. (1) proprio questi due farmaci venivano maggiormente associati a questa reazione

1. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. Clin Infect Dis 2003; 36(11):1404-10

Cotrimossazolo e reazioni ematologiche

Associazione commentata nel precedente resoconto a cui rimandiamo.

Coxibi e reazioni cardiovascolari

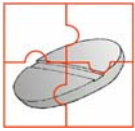
Abbiamo già affrontato lo scorso rapporto il problema delle reazioni cardiovascolari da rofecoxib e, più in generale, la problematica per l'intera classe di farmaci. Il problema è tuttora attuale: lo scorso aprile 2005 la Pfizer ha ritirato dal mercato il valdecoxib (Bextra). In accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tale decisione è stata presa come misura precauzionale in attesa dell'esito della valutazione a livello europeo dell'intera classe dei COX-2. Rimandiamo comunque a quanto pubblicato lo scorso semestre.

Darbepoetina, epoetine e tromboflebiti

Nel 2004 sono stati segnalati 3 casi tromboflebite in pazienti trattati con darbepoetina alfa (4 nell'intera banca dati), 1 caso in un paziente in terapia con epoetina alfa e 1 con epoetina beta. Le epoetine erano usate in 3 pazienti per correggere l'anemia in corso di terapia antitumorale e in uno con insufficienza renale cronica (in una scheda mancava l'indicazione).

L'anemia è una condizione limitante la qualità della vita, comune tra i pazienti con insufficienza renale in dialisi e tra i pazienti tumorali in trattamento con chemioterapici e/o in radioterapia.

Epoetina alfa, epoetina beta e darbepoetina sono usate per correggere l'anemia, in quanto stimolano le cellule progenitrici degli eritrociti nel midollo osseo a proliferare e differenziarsi, aumentando così la emoglobinemia e riducendo la necessità di trasfusioni.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

In questi ultimi anni il loro consumo è aumentato notevolmente, e, in virtù di una loro presunta capacità di migliorare la vita dei pazienti, vengono utilizzate in campo oncoematologico anche per valori di emoglobina superiori a quelli raccomandati nelle principali linee-guida internazionali.

D'altro canto è noto che nei pazienti tumorali vi è un aumento del rischio tromboembolico, al quale contribuiscono numerosi fattori di rischio, tra cui la terapia antitumorale.

Una recente revisione dell'FDA ha reso noto che tre piccoli studi clinici in pazienti oncologici (in trattamento chemioterapico con o senza terapia radiante), trattati con epoetina alfa o beta fino a livelli di emoglobina superiori a 12 g/dl sono stati sospesi a causa di un aumento di incidenza di eventi tromboembolici gravi (16-34%) rispetto a quelli nel gruppo placebo (5-6%) (1). L'agenzia statunitense raccomanda quindi di diminuire la dose di eritropoietina se i livelli di Hb superano i 12 g/dl ed estende questo allarme anche alla darbepoetina che, secondo gli studi condotti nei pazienti oncologici, causa un rapido incremento dei livelli di Hb (>0.5 g/dl/settimana) e un aumento dell'incidenza di ipertensione, trombosi vascolare, ischemia e infarto. Anche il Canada ha diffuso analoghe raccomandazioni. (2)

I 6 casi presenti nella banca dati GIF richiamano quindi l'attenzione dei medici su un rischio noto e grave della terapia con eritropoietine e sulla necessità di monitorare i livelli di emoglobina e di diminuire le dosi se questi superano i 12 g/dl.

Bibliografia

1. Medwatch- January 2005 safety information Alerts: Aranesp® (darbepoetin α). www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm
2. Health Canada Advisory, 13-10-2004. www.hc-sc.gc.ca

Diosmina e alterazioni del ciclo mestruale

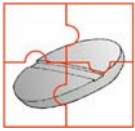
Nel corso del 2004 è pervenuta al GIF una segnalazione di alterazione del ciclo mestruale da diosmina (2 nell'intero database).

La diosmina è un flavonoide con proprietà flebotropiche, per questo è impiegata principalmente nel trattamento dell'insufficienza venosa e della sindrome emorroidaria. La scheda tecnica del farmaco riporta che a seguito di somministrazione orale di diosmina sono stati riportati casi di gastralgia, nausea, vomito, diarrea e vertigini, ma non sono noti casi di alterazione del ciclo mestruale.

La spiegazione potrebbe quindi essere ricercata nella struttura chimica della molecola. La diosmina in natura si presenta come glicoside ovvero alla struttura flavonoide è legata una molecola di zucchero, il cosiddetto componente glucidico (Figura 1)

Come si può ben notare, guardando la Figura 2, la struttura della diosmina è del tutto simile a quella della genisteina e della daidzeina.

Queste due sostanze sono due isoflavoni e in particolare sono due tra i principali fitoestrogeni, ovvero sostanze di origine vegetale che hanno



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

proprietà ormonali di tipo estrogenico, in quanto funzionalmente e in parte strutturalmente sono assimilabili al 17 β -estradiolo.

Figura1: Struttura chimica diosmina

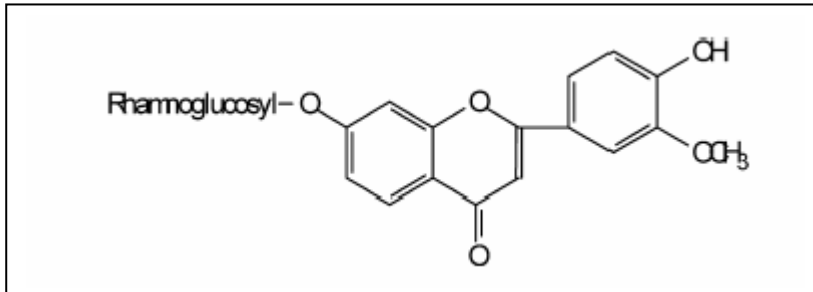
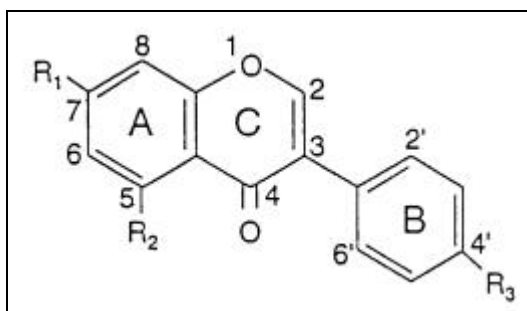


Figura 2: Struttura chimica degli isoflavoni



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|------------|----------------|----------------|----------------|
| Genisteina | OH | OH | OH |
| Daidzeina | OH | H | OH |

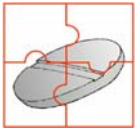
JL Burton e M Well riportano che i fitoestrogeni potrebbero avere un effetto sul ciclo mestruale, in particolare sembrerebbe che una dieta ricca in fitoestrogeni, in donne in pre-menopausa, possa causare un ritardo nelle mestruazioni da 1 a 5 giorni e prolungare la fase follicolare (1). Tuttavia questa è solo un'ipotesi, in quanto la materia è ancora piuttosto controversa. Infatti uno studio del 2002, nel quale erano state randomizzate al trattamento con supplemento di isoflavoni 34 donne in pre-menopausa, ha evidenziato che dopo 1 anno di trattamento la lunghezza del ciclo mestruale non era cambiata in maniera significativa tra il gruppo in trattamento e quello di controllo (2).

Bibliografia

1. JL Burton, M Wells. The effect of phytoestrogens on female genital tract. J. Clin Pathol 2002;55:401-407
2. G. Maskarinec, AE Williams, JS Inouye, FZ Stanczyk e AA Franke. A randomized isoflavone intervention among premenopausal women. Cancer Epidemio Biomark Preven 2002 Feb; 11:195-201.

Etoricoxib: edema declive e periferico, anomalie visive e alopecia

Nel 2004 il GIF ha ricevuto 62 segnalazioni di sospette ADR da etoricoxib, il più selettivo della famiglia dei coxib tra quelli disponibili in commercio in Italia (1).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

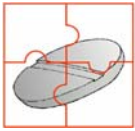
Le reazioni segnalate sono in tutto 116 (1,9 per scheda). La tabella sottostante riporta le reazioni suddivise come preferred term con almeno due segnalazioni.

| Reazione | N. segn. |
|----------------------|----------|
| EDEMA PERIFERICO | 9 |
| DOLORE ADDOMINALE | 7 |
| DISPNEA | 6 |
| EDEMA DECLIVE | 5 |
| NAUSEA | 5 |
| IPERTENSIONE | 5 |
| VISIONE: ANOMALIE | 4 |
| ESANTEMA ERITEMATOSO | 3 |
| CEFALEA | 3 |
| SONNOLENZA | 3 |
| EDEMA FACCIALE | 2 |
| VOMITO | 2 |
| EDEMA GENERALIZZATO | 2 |
| MELENA | 2 |
| ORTICARIA | 2 |
| PALPITAZIONI | 2 |
| VERTIGINE | 2 |
| PESO: AUMENTO | 2 |
| PRURITO | 2 |
| RASH CUTANEO | 2 |
| ALOPECIA | 2 |
| ASTENIA | 2 |
| ANGIOEDEMA | 2 |

Edema declive e periferico

Il dato certamente più significativo come numero di segnalazioni è relativo all'edema periferico, cui potrebbero anche aggiungersi le 5 segnalazioni di edema declive, molto simile sia dal punto di vista clinico che fisiopatologico. Pur essendo nota la capacità dei coxibi di causare alterazioni dell'emodinamica renale (con riduzione della diuresi) e proteinuria, non è ancora stato chiarito se gli effetti renali dei coxibi siano diversi, in termini di tipologia ed incidenza, da quelli causati dai FANS tradizionali. Sono comunque numerose le evidenze a conferma di un ruolo fisiologico della COX-2 a livello renale (2-4)

Nel foglietto illustrativo del farmaco, la possibile comparsa di edemi è riportata nelle precauzioni d'uso, ed è inoltre specificato che, come nel caso di altri farmaci noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, in pazienti che assumono etoricoxib sono stati osservati ritenzione idrica ed edema. Tra le reazioni avverse è inoltre riportata la comparsa di scompenso cardiaco congestizio, che può manifestarsi, oltre che con edema polmonare e conseguente dispnea (anch'essa disproporzionale), anche con edemi periferici e declivi.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La tabella riporta i valori del PRR (Proportional Reporting Ratio misura di rischio rispetto agli altri farmaci della banca dati) (con relativi intervalli di confidenza) per queste due ADR associate ai coxibi.

| ADR | Edema Periferico | Edema declive |
|------------|--------------------|--------------------|
| Etoricoxib | 11,9 (5,9 - 24,2) | 11,8 (4,7 - 29,6) |
| Celecoxib | 2,02 (0,99 - 4,09) | 1,76 (0,83 - 3,74) |
| Rofecoxib | 8,04 (4,69-13,76) | 5,93 (3,72 - 9,45) |

Le differenze con il celecoxib sono in entrambi i casi significative, mentre non vi sono differenze rilevanti rispetto al rofecoxib. Inoltre, questi dati sembrano indicare un effetto direttamente proporzionale alla selettività del farmaco sulla COX-2, con una maggiore prevalenza legata alla maggiore selettività (5).

Dei 14 pazienti selezionati, 4 assumevano ACE-inibitori (2 ramipril e 2 ramipril + idroclorotiazide) e 1 irbesartan. L'assunzione di questi farmaci è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di alterazioni renali da FANS, in particolare in condizioni di ipovolemia, come quella indotta da diuretici (6,7).

Queste segnalazioni, indicano un possibile segnale d'allarme, in termini di maggiore frequenza di questo evento rispetto a ciò che ci si aspetterebbe.

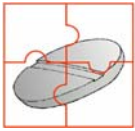
Anomalie visive

Un altro dato significativo è quello relativo alle anomalie visive, anch'esse riportate nel foglietto illustrativo, e già analizzate per i coxibi nel resoconto GIF 2003. È stato ipotizzato che le anomalie della visione da FANS siano conseguenti allo stesso meccanismo d'azione con cui essi esplicano l'attività antinfiammatoria. Infatti, l'endotelio dei vasi sanguigni retinici produce molecole vasodilatatrici (prostacicline) e molecole vasocostrittrici (trombossano A2 e prostaglandina H2). L'inibizione di entrambe le isoforme della ciclossigenasi (COX-1 e COX-2) potrebbe alterare la normale regolazione del flusso ematico retinico, con conseguenti alterazioni del meccanismo di ricezione e trasmissione dello stimolo visivo (8). Non è ancora chiaro l'impatto dell'inibizione selettiva della COX-2 sulla circolazione retinica, ma un articolo pubblicato sul British Medical Journal (9), riporta due case report di cecità transitoria associati all'assunzione di celecoxib e rofecoxib, e i dati del GIF indicavano, per questo tipo di reazione avversa, una disproporzionalità rispetto ai FANS tradizionali.

Nel database sono presenti 3 segnalazioni associate al celecoxib, 4 al rofecoxib e 4 all'etoricoxib. I nostri dati sembrano quindi indicare una maggiore disproporzione per l'etoricoxib, che potrebbe essere ancora una volta legata alla sua maggiore selettività.

Alopecia

L'ultimo segnale è relativo all'alopecia. Infatti, il nostro database contiene due segnalazioni di alopecia associate ad etoricoxib. Nel database, sono 32 i



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

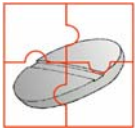
farmaci associati ad alopecia, nessuno dei quali è un FANS tradizionale. Un'altra segnalazione è invece associata al celecoxib.

Un lavoro del 2003 (10) rivela come nel follicolo pilifero sia espressa solo la COX-2 e che questa possa essere coinvolta nella biologia follicolare.

Esistono inoltre alcuni casi clinici in letteratura di alopecia indotta da FANS (11-13). L'ADR sembra quindi molto rara ed i due casi riportati potrebbero rappresentare un segnale d'allarme, che, anche in questo caso, potrebbe essere legato alla straordinaria selettività di questo farmaco per la COX-2.

Bibliografia

1. Stichtenoth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs*. 2003;63(1):33-45.
2. Muhlfeld AS, Floege J. COX-2 inhibitor induced anuric renal failure in a previously healthy young woman. *Clin Nephrol*. 2005 Mar;63(3):221-4.
3. Harris RC, Zhang MZ, Cheng HF. Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand*. 2004 Aug;181(4):543-7.
4. Adegboyega PA, Ololade O. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in normal kidneys. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004 Mar;12(1):71-4.
5. Gierse JK, Zhang Y, Hood WF, Walker MC, Trigg JS, Maziasz TJ, Koboldt CM, Muhammad JL, Zweifel BS, Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K. Valdecoxib: assessment of cyclooxygenase-2 potency and selectivity. *Pharmacol Exp Ther*. 2005 Mar;312(3):1206-12. Epub 2004 Oct 19.
6. Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors : when should they be used in the elderly? *Drugs Aging*. 2005;22(3):185-200.
7. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;59(2):239-43.
8. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol* 1994;39: 123-32.
9. Coulter DM, Clark DW, Savage RL. Celecoxib, rofecoxib, and acute temporary visual impairment. *BMJ* 2003;327:1214-1215.
10. Muller-Decker K, Leder C, Neumann M, Neufang G, Bayerl C, Schweizer J, Marks F, Furstenberger G. Expression of cyclooxygenase isozymes during morphogenesis and cycling of pelage hair follicles in mouse skin: precocious onset of the first catagen phase and alopecia upon cyclooxygenase-2 overexpression. *J Invest Dermatol*. 2003 Oct;121(4):661-8.
11. Aroca Garcia MD, Luna Rodriguez C, Gallego Navarro MA, Ortiz de Solar E. Alopecia secondary to tenoxicam. An undescribed adverse effect? *Aten Primaria*. 1997 Jul-Aug;20(3):157.
12. Meyer HC. Alopecia associated with ibuprofen. *JAMA*. 1979 Jul 13;242(2):142.
13. Rawnsley HM, Shelley WB. Salicylate ingestion and idiopathic hair loss. *Lancet*. 1968 Mar 16;1(7542):567-9.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Fluvastatina (e altre statine) e reazioni epatiche

Nel resoconto del GIF del I semestre 2004 avevamo discusso la potenziale l'epatotossicità da statine, in particolare la fluvastatina. Nel secondo semestre sono arrivate nuove segnalazioni, incluse 4 segnalazioni di epatite attribuite alla rosuvastatina. Riprendiamo quindi l'argomento aggiornando i dati presentati lo scorso semestre.

La tabella elenca le segnalazioni di reazioni avverse da statine (attualmente in commercio) con la percentuale di segnalazioni con reazioni epatiche

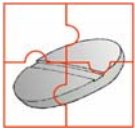
| Principio Attivo | Segn. totali | N. segn con reazioni epatiche | % ADR epatiche gravi |
|---------------------|--------------|-------------------------------|----------------------|
| Atorvastatina | 385 | 37 (10%) | 19% |
| Fluvastatina | 194 | 69 (36%) | 49% |
| Pravastatina | 176 | 16 (9%) | 25% |
| Rosuvastatina | 61 | 6 (10%) | 67% |
| Simvastatina | 444 | 50 (11%) | 30% |

Le reazioni segnalate includono:

| Reazione | atorv | fluva | prava | rosuva | simva |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| BILIRUBINEMIA: ALTERAZIONI | 1 | | 1 | | |
| DANNO EPATOCELLULARE | 1 | 1 | | | |
| DOLORE EPATICO | 1 | | | | |
| ENZIMI EPATICI: AUMENTO | 25 | 32 | 8 | 3 | 31 |
| EPATITE | 4 | 26 | 2 | 4 | 10 |
| EPATITE COLESTATICA | 2 | 5 | 2 | | 4 |
| EPATITE CRONICA ATTIVA | | 1 | | | |
| EPATOMEGALIA | 1 | 1 | | | |
| FUNZIONE EPATICA ALTERATA | 1 | 4 | 2 | | 1 |
| GAMMA-GT: AUMENTO | 4 | 4 | 2 | | 4 |
| INSUFFICIENZA EPATICA | | | | | 1 |
| IPERBILIRUBINEMIA: PEGGIORAMENTO | | | | | |
| ITTERO | | 1 | | | 1 |
| NECROSI EPATICA | | 1 | | | |

| Principio attivo | ROR | 95%CI |
|-------------------|-------|--------------|
| Atorvastatina | 2,50 | 1,74 - 3,56 |
| Fluvastatina | 13,41 | 9,83 - 18,27 |
| Pravastatina | 2,33 | 1,34 - 3,99 |
| Rosuvastatina | 2,53 | 0,98 - 6,12 |
| Simvastatina | 3,01 | 2,20 - 4,01 |
| Qualunque statina | 4,24 | 3,56 - 5,03 |

Anche la valutazione del rischio di epatotossicità all'interno della banca dati GIF espressa come Reporting Odd Ratio (ROR) una misura di rischio equivalente



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

all'Odds Ratio, conferma il maggior rischio per la fluvastatina rispetto alle altre statine (è stata esclusa dal calcolo la cerivastatina).

Il commento fatto lo scorso semestre rimane certamente valido. Il rischio di epatotossicità sembra maggiore per la fluvastatina rispetto alle altre statine, anche tenendo conto dei consumi di questi farmaci.

Anche la banca dati OMS sembra dare la stessa indicazione. Ricordiamo che oltre l'80% delle segnalazioni presenti in questa banca dati proviene dagli Stati Uniti dove nel periodo 2002-2003 il consumo della fluvastatina era un quinto della simvastatina e un decimo dell'atorvastatina.

Lo scorso semestre avevamo citato la metanalisi condotta da de Denu et al (1). Gli autori concludevano che il trattamento con statine non è associato ad un aumento significativo di anomalie dei test di funzionalità epatica. Se però venivano analizzati i singoli principi attivi la sola fluvastatina era associata ad un aumento significativo di anomalie dei test di funzionalità epatica. Questa differenza potrebbe essere spiegata dal fatto che la fluvastatina è l'unica statina ad essere metabolizzata dall'isoforma (CYP) 2C9 del citocromo P450. Il polimorfismo genetico potrebbe spiegare la presenza di soggetti predisposti a questo tipo di reazione.

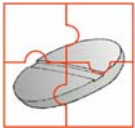
Studi più recenti hanno ribadito che ad oggi sembrano non esistere evidenze di un aumento di epatotossicità in pazienti in cura con statine ad eccezione di un aumento rilevante degli enzimi epatici, valutato però, nella maggior parte dei casi come asintomatico e clinicamente non rilevante (2-3). Questo aumento potrebbe essere dovuto ad un meccanismo idiosincratco ed immunoallergico delle statine, ma anche da fluttuazioni nei valori di transaminasi causate dalla iperlipidemia e quindi indipendenti dall'uso di statine (4). D'altra parte i dati presentati si riferiscono spesso alle statine più utilizzate (atorvastatina e simvastatina) mentre sono pochi i pazienti esposti alla fluvastatina (5).

Tra le reazioni avverse presenti nella scheda tecnica dei medicinali a base di statine, inclusa la fluvastatina, viene riportato l'aumento dei valori di transaminasi oltre 3 volte i limiti superiori della norma (con una incidenza dello 0.5-2% dei casi) ma anche reazioni epatiche gravi quali l'epatite anche se con un'incidenza molto bassa.

I dati della segnalazione spontanea nel GIF sembrano confermare questa possibilità soprattutto per la fluvastatina, che sembra avere una epatotossicità molto più alta rispetto agli altri farmaci della stessa classe.

Bibliografia

1. de Denu S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004 May;24(5):548-91
2. Naga Chalasani "Statins and hepatotoxicity: Focus on Patients with fatty Liver", *Hepatology*, 41, 4, 2005.
3. Gersshovich OE, Lyman AE Jr, "Liver function test abnormalities and pruritus in a patient with atorvastatin: case report and review of the literature", *Pharmacotherapy*, 2004 Jan; 24(1):150-4



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

4. Dimitrios N. Kiortsis, Spyridon Nikas et al. "Lipid – lowering drug and serum liver enzymes: the effects of body weight and baseline enzyme levels", *Fundamental & Clinical Pharmacology* 17, 2003, 491-494
5. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1287-92.

Fluvoxamina e trombocitopenia

Nel database del GIF sono riportate due segnalazioni di trombocitopenia da fluvoxamina (una in questo secondo semestre 2004), reazione grave e inattesa.

Le schede tecniche dei farmaci a base di fluvoxamina riportano, tra gli effetti indesiderati noti, casi di emorragie cutanee come ecchimosi e porpora. Anche la banca dati Micromedex, riporta diverse reazioni avverse ematologiche da fluvoxamina, che comprendono ecchimosi, epistassi e prolungamento del tempo di sanguinamento.

In letteratura esistono evidenze riguardanti l'alterazione dell'aggregazione piastrinica da fluvoxamina così come dagli altri antidepressivi SSRI; questi effetti ematologici indesiderati da SSRI sono conseguenza dell'inibizione dell'uptake di serotonina nelle piastrine[1,2,3,4].

D'altra parte non si reperiscono dati inerenti la possibile insorgenza di trombocitopenia da fluvoxamina

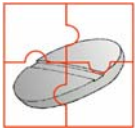
Sebbene non esista una chiara correlazione tra fluvoxamina (e altri SSRI) e trombocitopenia ed il numero di segnalazioni sia troppo basso per stabilire una relazione causale, si consiglia cautela nell'uso di fluvoxamina e SSRI in pazienti con trombocitopenia o con sospette disfunzioni piastriniche.

Bibliografia

1. Do SSRI cause gastrointestinal bleeding? *Drug Ther Bull*. 2004;42(3):17-8.
2. Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SA. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(2):167-76.
3. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996;37(1):12-6.
4. Alderman CP, Seshadri P, Ben-Tovim DI. Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother*. 1996;30(11):1232-4.

Metotrexato: errori nella terapia

Nella banca dati del GIF sono pervenute in questo secondo semestre 10 segnalazioni di reazione avversa da metotrexato: in due casi è segnalato un errore nell'assunzione, ma altre reazioni (mucosite, aplasia midollare, ascesso,



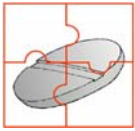
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

infezione) fanno sospettare un errore nelle diverse fasi della terapia (prescrizione, dispensazione, assunzione).

La tabella sottostante elenca le reazioni associate a questo farmaco nella banca dati (59 segnalazioni).

| Reazione | N. segn. |
|--|----------|
| AGRANULOCITOSI | 2 |
| ALTERAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO | 1 |
| ANEMIA | 2 |
| APLASIA MIDOLLARE | 3 |
| ASCESSO | 1 |
| ASTENIA | 1 |
| CAMPO VISIVO: DEFICIT | 1 |
| CARCINOMA DEL TRATTO GASTROINTESTINALE | 1 |
| CEFALEA | 1 |
| CICLO MESTRUALE: ALTERAZIONI | 1 |
| CONFUSIONE | 2 |
| DIABETE MELLITO: PEGGIORAMENTO | 1 |
| DIARREA | 2 |
| DISPEPSIA | 1 |
| DISPNEA | 2 |
| DOLORE ADDOMINALE | 2 |
| DOLORE TORACICO SUBSTERNALE | 1 |
| EDEMA | 1 |
| EMORRAGIA RETTALE | 1 |
| ENZIMI EPATICI: AUMENTO | 3 |
| EPATITE | 4 |
| EPATITE VIRALE | 1 |
| ERUTTAZIONI | 1 |
| ESANTEMA ERITEMATOSO | 1 |
| FEBBRE | 4 |
| INFARTO CEREBRALE | 1 |
| INFEZIONE | 1 |
| INFEZIONE DA CYTOMEGALOVIRUS | 1 |
| INFEZIONE DELLE VIE URINARIE | 1 |
| INFEZIONE TUBERCOLARE | 2 |
| INFILTRATO POLMONARE | 3 |
| INSUFFICIENZA RENALE ACUTA | 2 |
| INSUFFICIENZA RESPIRATORIA | 2 |
| IPERPIRESSIA | 1 |
| IPOENSIONE | 1 |
| LESIONE DEL MOTONEURONE SUPERIORE | 1 |
| LEUCOPENIA | 5 |
| LINFOMA NON-HODGKIN | 2 |
| MALESSERE | 2 |
| MELENA | 1 |
| MENINGITE | 1 |
| MUCOSITE NS | 5 |
| NAUSEA | 4 |
| NECROLISI EPIDERMICA | 1 |



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

| | |
|------------------------|---|
| NECROSI CUTANEA | 1 |
| NEUROPATIA | 1 |
| ORTICARIA | 1 |
| OSTRUZIONE INTESTINALE | 1 |
| PANCITOPENIA | 3 |
| PARALISI SPASTICA | 1 |
| POLMONITE | 5 |
| PRURITO | 1 |
| RASH CUTANEO | 1 |
| SALIVAZIONE: AUMENTO | 1 |
| SEPSI | 2 |
| STIPSI | 1 |
| SUDORAZIONE: AUMENTO | 2 |
| TOSSE | 2 |
| TROMBOCITOPENIA | 3 |
| TUMORE MALIGNO | 2 |
| VERTIGINE | 1 |
| VOMITO | 2 |

In letteratura sono presenti alcuni lavori sugli errori associati alla somministrazione di metotrexato (1).

La possibilità di errore per il metotrexato è maggiore che per altri farmaci per due ragioni: viene spesso usato ambulatoriamente (e questo aumenta il rischio di errori) spesso in persone anziane (come nel caso dell'artrite reumatoide), e il dosaggio può variare di 10.000 volte (tra i 2,5 mg dell'artrite reumatoide ai 15 g/m² per l'osteosarcoma).

Lo studio di Thomas Moore ha preso in esame le segnalazioni di ADR da metotrexato pervenute alla FDA dal Novembre 1997 al Dicembre 2001: su 156 segnalazioni i potenziali errori sono risultati 106 riconducibili a: errori di prescrizione (37%), errori di dispensazione (19%), errori di assunzione (20%) o errori di somministrazione (17%). L'esito è stato il decesso del paziente nel 24% dei casi, una reazione grave nel 42% dei casi, l'invalidità o i difetti alla nascita nel 4% dei casi.

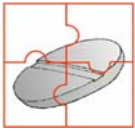
Pur non essendo, da un punto di vista formale, una reazione avversa da farmaco, l'errore nella somministrazione del metotrexato è un problema di salute pubblica, in cui il rapporto medico-paziente-farmacista e la corretta informazione del paziente giocano un ruolo decisivo. L'aumento dell'uso del metotrexato, soprattutto per patologie croniche in regime ambulatoriale deve rendere i medici molto attenti nella prescrizione e nella comprensione dell'uso da parte del paziente e dei familiari.

Bibliografia

Moore TJ, Walsh CS, Cohen M. Reported medication errors associated with methotrexate Am J Health-Syst Pharm, 2004;61:1380-4

Mezzi di contrasto e gravi reazioni cardiovascolari

Associazione commentata nel precedente rapporto a cui rimandiamo.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Mirtazapina e reazioni epatiche

Nel corso del 2004 sono pervenute al GIF le segnalazioni di prime due reazioni avvenute a livello epatico a seguito di somministrazione di mirtazapina: una necrosi epatica e un'insufficienza epatica.

La mirtazapina è un antidepressivo che può essere impiegato nel trattamento degli episodi di depressione maggiore. La scheda tecnica dei medicinali a base di mirtazapina riporta che raramente si può verificare un aumento dei livelli sierici delle transaminasi. Tuttavia la scheda tecnica approvata dall'FDA riporta invece che la somministrazione di mirtazapina è associata non solo all'alterazione dei test di funzionalità epatica (nel 2% dei casi incremento significativo delle ALT), ma durante la valutazione pre-marketing del principio attivo si sono manifestati anche rari casi cirrosi epatica.

In letteratura sono riportati due casi di epatotossicità grave insorta in due donne: in un caso il principio attivo è stato assunto per 3 anni e la paziente ha manifestato alterazione degli enzimi epatici con ittero, che è migliorato dopo sospensione del trattamento. Nel secondo caso all'uso di mirtazapina è stato associata una condizione di ittero persistente, che è regredita solo dopo 3 mesi dalla sospensione del trattamento (1).

Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico realizzato in Germania che ha monitorato pazienti trattati con antidepressivi dal 1993 al 2000 per valutare nuove o gravi reazioni avverse. Durante tale studio è emerso che la mirtazapina è maggiormente correlata all'aumento degli enzimi epatici (2).

Alla luce di tutto ciò si invita dunque a monitorare attentamente i pazienti che assumono mirtazapina soprattutto nelle terapie a lungo termine.

Bibliografia

1. Hui CK, Yeun MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. Mirtazapina-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Sep;35(3):270-1.
2. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, Schimdt LG. Severe adverse drug reactions of antidepressant: result of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004 Mar;37 Suppl 1:S39-45.

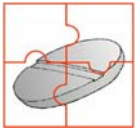
Nimesulide e sindrome di Stevens Johnson

Associazione commentata nel precedente rapporto a cui rimandiamo. In questo periodo sono giunte altre due segnalazioni.

Nel totale della banca dati le segnalazioni di sindrome di Stevens-Johnson da nimesulide sono ora 11.

Tiocolchicoside e shock anafilattico

Associazione commentata nel precedente rapporto a cui rimandiamo. Non sono giunte nuove segnalazioni.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Vaccino morbillo-parotite-rosolia e reazioni allergiche

Lo scorso semestre avevamo commentato il ritiro della specialità medicinale Morupar (vaccino morbillo-parotite-rosolia) in Brasile a seguito di alcuni casi di shock anafilattico presentando i dati relativi alla banca dati GIF. Aggiorniamo ora quei dati con una nuova analisi sulla banca dati GIF.

La banca dati GIF contiene attualmente 662 segnalazioni con il vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR): 568 di queste lo riportano come farmaco sospetto, 94 come farmaco concomitante.

Le specialità segnalate e le segnalazioni contenenti i preferred term WHO-ART "Reazione anafilattica" o "Shock anafilattico" sono elencate nelle tabelle sottostanti.

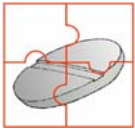
La segnalazione proveniente dalla Lombardia si riferisce al 1995, mentre le altre sono pervenute al GIF nel corso del 2004 (due shock e una reazione anafilattoide erano citati nel precedente rapporto) anche se una segnalazione (shock anafilattico dall'Emilia Romagna) è stata compilata dal medico nel novembre 2003.

| Farmaco | N. segn. |
|------------------|----------|
| Non riportato | 9 |
| MMR II | 200 |
| MORUPAR | 223 |
| PLUSERIX | 5 |
| PRIORIX | 218 |
| TRIMOVAX | 2 |
| TRIVIRATEN BERNA | 5 |

| Reazione | Regione | Specialità |
|-----------------------|------------|------------|
| SHOCK ANAFILATTICO | LOMBARDIA | MORUPAR |
| SHOCK ANAFILATTICO | EMILIA ROM | MORUPAR |
| SHOCK ANAFILATTICO | EMILIA ROM | PRIORIX |
| RAZIONE ANAFILATTOIDE | FRIULI VG | MORUPAR |
| RAZIONE ANAFILATTOIDE | VENETO | MORUPAR |

Per confrontare le differenze di allergicità delle varie specialità sono state considerate le segnalazioni da vaccino MPR a partire dal 1999 (primo anno in cui erano disponibili tutte le specialità attualmente in commercio) in cui fosse indicata la specialità medicinale utilizzata.

Sono state poi identificati nella classificazione WHO-ART i termini compatibili con la presenza di una reazione allergica. Ogni termine è associato ad un apparato (System Organ Class). Sono state identificate le segnalazioni riferite al vaccino MPR che riportavano almeno una di queste reazioni e che avevano una insorgenza della sintomatologia entro le 24 ore dalla somministrazione del vaccino. Queste segnalazioni sono state suddivise in tre gruppi (A, B e C) così definiti:



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Gruppo A - Shock anafilattico: presenza del Preferred Term "shock anafilattico"

Gruppo B - Reazioni anafilattiche: presenza di reazioni associate ad almeno due dei seguenti apparati: cutaneo, respiratorio, sistema nervoso centrale, gastrointestinale e cardiovascolare

Gruppo C - Reazioni allergiche cutanee

Presenza di reazioni cutanee in soggetti non inclusi nel gruppo B

Questa metodologia richiama quanto già pubblicato nel corso di uno studio sulle reazioni anafilattiche da farmaci (R. Leone et al. Drug-Induced Anaphylaxis: Case/Non-Case Study Based on an Italian Pharmacovigilance Database, Drug Safety, 28:6, 547-556, 2005).

I dati sono mostrati nella tabella sottostante.

| GRUPPO | MMR II | MORUPAR | PRIORIX |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| Gruppo A | | 1 | 1 |
| Gruppo B | 8 | 18 | 2 |
| Gruppo C | 24 | 43 | 30 |
| Totale | 32 | 62 | 33 |

Nel Gruppo C (Reazioni allergica cutanea) non sono state inseriti due cluster rispettivamente di 16 e 11 segnalazioni provenienti dalla Lombardia nel 2004 e compilate da un unico segnalatore (riferite a due lotti di farmaco). Una analisi effettuata presso il Centro Regionale Lombardo ha evidenziato come in queste segnalazioni la reazione riportata fosse un eritema locale. Il quadro in queste reazioni era quindi riconducibile ad una reazione in sede di iniezione e non ad un eritema generalizzato così come era stato codificato dal Centro.

I dati di consumo che abbiamo a disposizione si riferiscono per il 2004 solo al Veneto e alla Lombardia che peraltro comprendono il 60% dei casi selezionati. La situazione è molto diversa nelle due regioni. In Veneto nel 2004 la specialità più utilizzata è il Priorix (55% delle dosi somministrate) seguito dal Morupar (36%) e dall'MMR II (9%). In Lombardia nello stesso anno la situazione è molto diversa: la specialità più utilizzata è l'MMR II (70% delle dosi) seguita dal Priorix (22%) e dal Morupar (8%).

Se analizziamo il numero di segnalazioni in relazione ai consumi i dati sembrerebbero indicare una maggiore allergenicità per la specialità Morupar.

L'incompletezza dei dati di consumo rispetto al periodo di osservazione, oltre alla non stimabile sottosegnalazione rendono comunque molto difficile arrivare a conclusioni certe al riguardo.