



FOCUS



BOLLETTINO DI FARMACOVIGILANZA

EDITORIALE

FOCUS compie 10 anni

Nel maggio del 1994 usciva il primo numero di FOCUS, allora Bollettino Veneto quadrimestrale di Farmacovigilanza, con l'obiettivo di essere "un mezzo di informazione e collegamento tra Sanitari nel campo della sicurezza dei farmaci", a partire dai dati del sistema più diffuso di farmacovigilanza, la segnalazione spontanea. Dieci anni fa eravamo tra i pochi che si occupavano di Farmacovigilanza, che in Italia era agli albori. Non esisteva un sistema nazionale efficiente di raccolta e analisi delle schede di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci. Fa un certo effetto rileggere sul primo numero del nostro bollettino le linee-guida su cosa segnalare e constatare che sono identiche a quelle emanate dall'ultimo decreto sulla farmacovigilanza del maggio 2003. In 10 anni FOCUS è cresciuto, ha cambiato veste grafica, ha ampliato la redazione a colleghi di altre regioni italiane e ha aderito alla Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti (ISDB). L'importanza dei bollettini nella informazione indipendente è stata recentemente sottolineata in Spagna dalla vicenda che ha coinvolto il Butlletí Groc in una denuncia da parte della Merck per quanto riportato in un articolo sui COXIB che criticava i limiti degli studi CLASS e VIGOR. Anche FOCUS, come altri bollettini indipendenti aveva riportato tali critiche, che erano state peraltro oggetto di editoriali su Lancet e British Medical Journal. Il giudice ha rifiutato la domanda della multinazionale che il bollettino spagnolo rettificasse l'articolo.

Chi ci legge sa che strettamente legato alla redazione di FOCUS è il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza GIF (che comprende Veneto, Provincia Autonoma di Trento, Lombardia, Emilia Romagna e Sicilia) che applicando metodologie usate anche da altri Centri di farmacovigilanza internazionali analizza periodicamente le segnalazioni di reazioni avverse di queste regioni alla ricerca di "segnali". L'analisi dei dati viene fatta ogni sei mesi nell'ambito di un gruppo di lavoro che, partendo dalle segnalazioni, discute i potenziali segnali emersi, seleziona i più rilevanti e prepara un commento alla luce dei dati di letteratura e di altri bollettini. L'ampliamento del numero delle regioni interessate e quindi dei dati ci ha portato ad unificare questa volta i numeri di febbraio e maggio del bollettino con il commento dei segnali e dei dati della segnalazione spontanea relativi all'anno scorso. Per il futuro quindi l'analisi delle segnalazioni caratterizzerà il numero del mese di maggio di FOCUS.

Sempre più convinti dell'importanza dell'informazione indipendente sulla sicurezza dei farmaci ci auguriamo che FOCUS rimanga uno strumento di aggiornamento e di stimolo per i suoi lettori che invitiamo a contribuire alla stesura inviando case report, suggerimenti e osservazioni.

La redazione

ARGOMENTI

Qualità o Quantità?

La segnalazione spontanea nel 2003 nelle regioni del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

L'anno appena trascorso ha visto importanti novità nel campo della segnalazione spontanea. In Italia nel maggio 2003 è stato pubblicato il nuovo decreto sulla farmacovigilanza con importanti novità, che abbiamo già positivamente commentato su FOCUS lo scorso maggio. A fine anno è stata pubblicata la lista dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo (disponibile sul sito del Ministero) e, ad inizio 2004, la nuova scheda unica di segnalazione. E' quindi molto l'interesse tra gli addetti ai lavori per vedere quali siano stati gli effetti di queste novità sulla quantità e sulla qualità delle segnalazioni. Come già annunciato in passato il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) comprende ora anche la Sicilia (con i dati a partire dal 2000), che si aggiunge al Veneto, alla Lombardia, all'Emilia-Romagna e alla Provincia Autonoma di Trento. In tutte queste regioni/province è presente un Centro Regionale, che consideriamo essenziale per un buon funzionamento del sistema di farmacovigilanza. I dati della rete ministeriale di farmacovigilanza indicano che le segnalazioni del GIF

In questo numero:

Editoriale	pag. 1
Quantità o Qualità?	pag. 1
La nuova scheda di segnalazione	pag. 5
Olanzapina, risperidone e accidenti cerebrovascolari	pag. 6

rappresentano il 55% delle segnalazioni italiane del 2003. Il box sottostante riassume le caratteristiche della banca dati del GIF.

- ✓ Anno di inizio della raccolta: 1988 in Veneto e Provincia Autonoma di Trento, 1993 in Lombardia, 2000 in Emilia Romagna e Sicilia
- ✓ N. schede totali nel database: **29.903**
- ✓ N. schede pervenute nel 2003: **3.268**
- ✓ Tasso di segnalazione nel 2003: **138 segnalazioni/milione abitanti**

Lo spazio a disposizione in questo bollettino consente di approfondire solo alcuni degli aspetti relativi all'andamento delle segnalazioni e all'analisi dei segnali. Per un commento ed una descrizione più approfondita ed articolata rimandiamo al rapporto disponibile sul sito web del GIF (www.gruppogif.org).

La Figura 1 rappresenta il tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF negli ultimi quattro anni. Il tasso di segnalazione è calato in tutte le regioni anche se in misura diversa. Unica eccezione la Sicilia con un incremento del 48% rispetto al 2002, anche per merito dell'attività del Centro Regionale istituito nel 2003. Nonostante

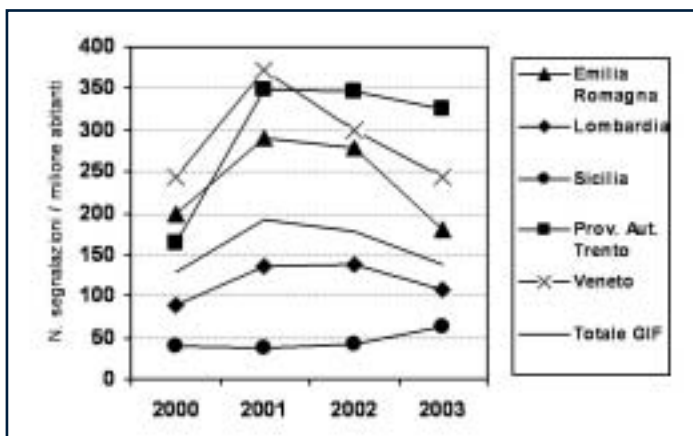


Figura 1. Tasso di segnalazione nelle diverse regioni/province

questo aumento il tasso di segnalazione rimane il più basso fra le regioni del GIF. Complessivamente il decremento osservato è stato del 22% e si è ritornati ai livelli del

2000, prima del boom legato alla cerivastatina. Il calo osservato è evidente soprattutto nei mesi successivi all'emanazione del decreto. Tra il primo e il secondo semestre del 2003 si nota una diminuzione del 36% nel numero di segnalazioni ricevute. Una differenza negativa tra il primo e secondo semestre era stata già osservata negli anni precedenti (tranne il 2001), ma il calo appare quest'anno molto più evidente.

Associato al calo delle segnalazioni è anche la diminuzione di medici/farmacisti segnalatori (-14% rispetto al 2002).

La provenienza delle segnalazioni non è di fatto cambiata rispetto all'anno precedente. Nessuna segnalazione è stata però inviata da operatori sanitari quali gli infermieri inseriti tra i possibili segnalatori nel decreto.

La Tabella 1 mostra i 15 principi attivi più segnalati nel 2003 (esclusi i vaccini) e le relative variazioni percentuali del reporting rate, in più o

in meno, rispetto al 2002.

In molti casi si tratta di variazioni legate ai consumi. Quale commento può essere fatto a questi primi dati generali? Nel 2003 le segnalazioni sono certamente calate di numero, con un

trend che conferma la discesa dopo il boom legato al caso cerivastatina nel 2001. Il calo era atteso come conseguenza dell'adeguamento dei segnalatori alle nuove linee guida.

Tabella 1. Farmaci con il maggior numero di segnalazioni nel 2003

Farmaco	N. segnalazioni (% gravi)	Δ % 2002-2003*
amoxicillina + ac. clavulanico	82 (50%)	+11%
levofloxacina	81 (51%)	+4%
amoxicillina	64 (59%)	+2%
nimesulide	51 (80%)	-19%
fluvastatina	48 (38%)	+22%
rofecoxib	48 (52%)	-14%
celecoxib	46 (28%)	-15%
iomeprolo	44 (43%)	-4%
ticlopidina	43 (72%)	-12%
atorvastatina	42 (26%)	-29%
claritromicina	42 (50%)	+24%
simvastatina	42 (48%)	-39%
moxifloxacina	41 (37%)	-3%
iopromide	38 (45%)	+142%
tramadolo	37 (27%)	+88%

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

Esso avrebbe potuto essere almeno parzialmente compensato dall'aumento delle segnalazioni legate ai vaccini. Il decreto ha infatti fatto confluire queste segnalazioni (che dai Distretti Sanitari seguivano un diverso percorso) nella rete telematica nazionale. I dati del GIF indicano che solo la Provincia Autonoma di Trento ha osservato questo aumento rispetto al 2002 (da 4 a 46 segnalazioni). Nelle altre regioni il numero di segnalazioni da vaccini è molto vicino a quello dell'anno precedente (-9%) con notevoli differenze nella numerosità da regione a regione. La modifica nel flusso prevista dal decreto non è stata probabilmente ancora recepita dai Distretti Sanitari delle ASL.

La percentuale di segnalazioni gravi, se escludiamo le segnalazioni da vaccino, sale dal 50% del primo semestre 2003 al 55% del secondo. Questo aumento, soprattutto se consideriamo il basso numero di segnalazioni legate a farmaci "nuovi", sembrerebbe indicare un adeguamento dei medici alle linee

guida, che peraltro su questo bollettino avevamo indicato più volte negli anni scorsi.

Si può quindi parlare di una migliore "qualità" delle segnalazioni, se consideriamo che le segnalazioni note e non gravi di farmaci in commercio da molto tempo sono generalmente irrilevanti ai fini della segnalazione spontanea.

D'altra parte non bisogna dimenticare che, oltre alla qualità, nella segnalazione spontanea è importante la quantità. Senza un adeguato numero di segnalazioni è impossibile ottenere segnali significativi. E' quindi importante che, oltre alla giusta diffusione delle linee guida, si cerchi di aumentare il coinvolgimento dei segnalatori nel sistema, e il calo dei medici/farmacisti segnalatori non è certamente una buona notizia.

Certamente importante è la possibilità che il nuovo decreto offre di inviare segnalazioni anche da parte degli infermieri professionali. L'esperienza di altri Paesi europei, come il Regno Unito, dove la segnalazione degli infermieri è possibile dal 2002, indica dati certamente interessanti al riguardo: le segnalazioni dagli infermieri avrebbero la stessa proporzione e la stessa qualità di quelle ricevute dai medici (Morrison-Griffith et al, Lancet, 2003).

Anche i farmacisti rappresentano un gruppo di segnalatori che potrebbe avere una rilevanza ben più elevata dell'attuale. Da parte nostra stiamo lavorando intensamente in tal senso e speriamo di osservare dei risultati nell'analisi dei dati del 2004.

I segnali del 2003

Anche quest'anno presentiamo i risultati più interessanti emersi dall'analisi dei dati raccolti nel 2003. Questa analisi rappresenta lo scopo principale della segnalazione spontanea e cioè l'identificazione di

nuovi segnali (nuove reazioni avverse da farmaci o aumentata frequenza di reazioni avverse gravi già note). La metodologia con cui viene fatta questa analisi è stata più volte commentata su FOCUS in passato. La Tabella sottostante elenca i segnali identificati nel corso dell'analisi dei dati del 2003. Solo alcuni di questi sono reazioni avverse mai segnalate in precedenza, e che dovranno essere confermate in futuro. In gran parte invece indicano reazioni già note ai centri di farmacovigilanza ma che è opportuno ribadire in quanto probabilmente meno note ai medici

che prescrivono. Lo spazio a disposizione consente solo un commento ai dati più rilevanti; per una descrizione più completa dei segnali, inclusi quelli non commentati in questo numero di FOCUS rimandiamo al resoconto sul sito web del GIF (www.gruppogif.org).

➤ **Amiodarone e tossicità polmonare, epatica e renale:** nel 2003 sono arrivate alcune segnalazioni di tossicità polmonare da amiodarone, tra cui una sindrome da distress respiratorio, una fibrosi polmonare e cinque infiltrati polmonari. Le reazioni sono già segnalate in letteratura.

Le manifestazioni della tossicità polmonare da amiodarone, descritte in letteratura, comprendono: bronchiolite obliterante con o senza segni di organizzazione polmonare, polmonite interstiziale cronica con o senza fibrosi, masse polmonari solitarie o multiple e sindrome da distress respiratorio. Secondo i dati emersi da studi di farmacovigilanza, l'alveolite, la polmonite interstiziale o la fibrosi polmonare, si manifesterebbero nel 10 – 17% dei pazienti, anche a bassi dosaggi se per periodi prolungati. Le alterazioni polmonari da amiodarone si risolvono con la sospensione della terapia, anche senza l'ausilio dei corticosteroidi. La sintoma-

I segnali del 2003

- Acido clodronico: insufficienza renale
- Allopurinolo: necrosi epidermica tossica
- Amiodarone: tossicità polmonare, epatica e renale
- Bifosfonati: disturbi visivi
- Buprenorfina: perdita di peso
- Carbamazepina: reazioni ematologiche
- Cefalosporine: anemia emolitica
- Ceftriaxone: shock anafilattico
- Ciprofloxacina: tossicità renale
- Citalopram: aumento degli enzimi epatici
- Donezepil: tossicità polmonare e infarto miocardico
- FANS: alterazioni mestruali
- FANS: disturbi visivi
- Antiepilettici e SSRI: sindrome da inappropriata secrezione di ADH
- Fenobarbital: contrattura di Dupuytren e sindrome del tunnel carpale
- Flutamide: tossicità epatica
- Gabapentin: tossicità renale
- Levofloxacina: tendinite e disfonia
- Metamizolo (dipirone): vasculite
- Montelukast: reazioni neuropsichiatriche
- Nimesulide: insufficienza renale, oligodramnios, e tossicità epatica
- Omega 3: epistassi
- Pantoprazolo: anomalie della visione e diplopia
- Paracetamolo: gravi reazioni cutanee
- Teicoplanina: agranulocitosi
- Telitromicina: anomalie della visione e trombocitopenia
- Ticlopidina: gravi reazioni ematologiche ed epatiche

Commento dettagliato di tutti i segnali disponibile su <http://www.gruppogif.org/download/GIFtot2003.pdf>

tologia tende a risolversi dopo 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento, mentre i segni radiologici scompaiono in un periodo di tempo compreso tra 3 e 18 mesi. L'esecuzione periodica dei test di funzionalità respiratoria non aiuta nella valutazione dello stato di progressione della malattia, mentre la frequenza delle complicanze polmonari può essere ridotta dalla ricerca della dose minima efficace, con riduzioni periodiche del dosaggio. Il Ministero della Salute ha modificato il foglietto illustrativo dell'amiodarone per evidenziare la sua tossicità polmonare. Nota è anche la tossicità epatica: l'aumento degli enzimi epatici è l'effetto avverso più comunemente segnalato (fino al 40%). L'epatite acuta è molto rara (con 13 casi segnalati in letteratura fino al 2002), anche se potenzialmente mortale. L'epatotossicità è generalmente dose e durata-dipendente. La scheda tecnica riporta oltre al moderato aumento delle transaminasi, generalmente isolato ed eccezionalmente associato ad ittero, soprattutto all'inizio del trattamento, alcuni casi di epatite cronica, in qualche caso eccezionale con evoluzione irreversibile. Per questo motivo viene raccomandato il controllo periodico della funzionalità epatica. Tuttavia un aumento (2-4 volte la norma) asintomatico delle sole transaminasi non sembra costituire indicazione alla sospensione del farmaco. Nella banca dati GIF sono presenti 28 segnalazioni di gravi reazioni epatiche da amiodarone (2 epatiti nel corso del 2003). Infine nel corso del 2003 sono pervenute al GIF 2 segnalazioni di insufficienza renale acuta da amiodarone (5 nell'intero database). La scheda tecnica delle specialità a base di amiodarone non riporta la tossicità renale. Micromedex segnala solo un aumento dei livelli

sierici di creatinina. In letteratura è riportata la nefrotossicità nel ratto.

➤ **Bifosfonati e disturbi visivi:** i bifosfonati, inibitori del riassorbimento osseo, sono principalmente indicati nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi, oltre che nella cura dell'ipercalcemia secondaria a metastasi ossea e della malattia di Paget. Nel database del GIF sono presenti 10 segnalazioni di sospette reazioni avverse oculari non gravi da acido alendronico (6 nel 2003) con disturbi dell'accomodazione, visione offuscata, dolore oculare, tre segnalazioni da acido clodronico e due da acido risedronico (una irite nel 2003). Si ipotizza che i bifosfonati, stimolando il rilascio di interleukina 1 e 6, citochine e la proliferazione linfocitaria agiscano, come adiuvanti, provocando proliferazione linfocitaria ed aumento delle malattie da complessi immuni, ma la ragione per la quale l'uvea funga da target non è stato ancora chiarito. La reazione infiammatoria non pare in relazione alla dose, alla via di somministrazione, al grado di gravità della malattia di Paget o del tumore maligno.

Le schede tecniche riportano l'uveite per il pamidronato e l'acido alendronico e l'irite per l'acido risedronico.

Il problema delle reazioni oculari da bifosfonati è stato recentemente sollevato dal sistema di farmacovigilanza canadese e commentato sul Canadian Adverse Reaction Newsletter (numero 4, October 2003 disponibile su internet all'indirizzo <http://www.hc-sc.gc.ca>) a seguito di alcune segnalazioni.

Anche il bollettino australiano (Australian Adverse Drug Reaction Bulletin, aprile 2004) ha commentato questa associazione.

I canadesi e gli australiani nel loro commento riprendono anche i dati

da un articolo pubblicato sul New England Journal of Medicine (Marzo 2003) in cui vengono segnalati effetti avversi oculari per tutti i bifosfonati, con una numerosità che riflette la loro diffusione di utilizzo.

➤ **Flutamida e tossicità epatica:** nel primo semestre del 2003 sono state segnalate tre reazioni epatiche da flutamida. Due di queste riguardavano donne (una con un quadro progressivo di encefalopatia epatica ad andamento subfulminante fino a coma epatico e necessità di trapianto urgente). Nella totale della banca dati GIF sono presenti 19 segnalazioni con reazioni epatiche da flutamida, tre delle quali riferite a donne. Due i casi fatali, entrambi in soggetti maschi.

La flutamida è un antiandrogeno, antagonista del testosterone, indicato da solo o in associazione per il trattamento del cancro della prostata. Altre indicazioni non sono approvate in Italia, anche se il farmaco viene spesso prescritto per il trattamento dell'irsutismo e dell'alopecia nella donna. L'epatotossicità è un evento grave e ben conosciuto del farmaco. Le segnalazioni in soggetti di sesso femminile fanno supporre una diffusa inappropriata d'uso del farmaco. È importante che i medici siano a conoscenza della pericolosità delle epatiti da flutamida e del rischio di trattamenti off-label in donne fertili per patologie di modesta importanza. La problematica è stata anche commentata dal Ministero nel numero di gennaio 2004 del bollettino Farmacovigilanza News.

➤ **FANS e disturbi visivi:** nel database del GIF sono presenti 47 segnalazioni di alterazioni visive da FANS, di cui 4 nel corso del 2003. Le reazioni segnalate comprendono prevalentemente riduzione o offuscamento della visione e sono

legate a diversi principi attivi, sia COX2 selettivi che non.

E' stato ipotizzato che le anomalie della visione da FANS siano causate dallo stesso meccanismo d'azione con cui essi esplicano l'attività antinfiammatoria. L'inibizione di entrambe le isoforme della cicloossigenasi (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.

Anche nel database dell'OMS sono presenti numerose segnalazioni di ADR oculari da FANS (circa il 2% sul totale delle segnalazioni), in molti casi anche gravi come la cecità. Queste gravi reazioni (che sono comunque spesso reversibili alla sospensione del farmaco) sono state recentemente commentate dal Centro di Farmacovigilanza Nazionale della Nuova Zelanda, in cui sono riportati due case-report di riduzione del campo visivo e cecità da coxibi (BMJ, Novembre 2003).

➤ **FANS e alterazioni mestruali:** nel database del GIF sono presenti otto segnalazioni di alterazioni del ciclo mestruale da FANS, di cui 5 segnalate nel 2003. Tre di queste sono associate al rofecoxib (due commentate nel numero di FOCUS di febbraio 2003), tre all'ibuprofene una alla nimesulide e una al celecoxib.

Nel database dell'OMS si registrano diversi casi di amenorrea imputabili all'uso di antiinfiammatori, quali diclofenac, ibuprofene, indometacina, rofecoxib, ketoprofene, celecoxib e naprossene.

Per alcuni antiinfiammatori (diclofenac, piroxicam e naprossene), sono stati già descritti in letteratura alcuni case-reports riguardanti alterazioni del ciclo mestruale.

I FANS sono frequentemente prescritti a donne in età fertile e il loro uso cronico è stato associato in letteratura ad una possibile comparsa di infertilità reversibile nelle donne. L'effetto sembrerebbe legato alla inibizione dell'attività della cicloossigenasi nelle ovaie durante lo sviluppo follicolare. Le alterazioni del ciclo mestruale sono quindi eventi che potrebbero essere riconducibili, anche se raramente, all'uso di FANS. Tali reazioni non sono comunque descritte nel foglietto illustrativo di questi farmaci, dal momento che la maggior parte degli studi sono relativi a modelli animali.

➤ **Ticlopidina e reazioni ematologiche:** anche quest'anno riprendiamo il problema delle reazioni ematologiche da ticlopidina, più volte sollevato e commentato in passato su Focus. D'altra parte il numero delle segnalazioni ricevute ne ribadisce l'attualità e indica come sia probabilmente sottovalutato dai medici.

Nel corso del 2003 sono arrivate al GIF 18 segnalazioni di reazioni ematologiche da ticlopidina (due di queste ad esito fatale) tra cui due agranulocitosi e una aplasia midollare.

Nel database del GIF sono presenti 397 segnalazioni di reazioni avverse da ticlopidina (69% gravi). Il 42% di queste riportano reazioni ematologiche. Su un totale di tredici reazioni fatali da ticlopidina undici sono dovute a reazioni ematologiche.

Le gravi reazioni ematologiche riportate comprendono reazioni come l'aplasia midollare (9 casi) o l'agranulocitosi (24 casi) che vengono citate in letteratura come molto rare. Come noto non è possibile dai soli dati della segnalazione spontanea ottenere un dato di incidenza. I dati di prescrizione sembrano comunque indicare un incremento nell'utilizzo di questo farmaco negli ultimi due anni. Crediamo sia quindi necessario riproporre il problema del corretto uso di questo farmaco. Ricordiamo che la ticlopidina è da utilizzare secondo le indicazioni della CUF (nota n. 9) già ribadite più volte. Ricordiamo altresì che il rapporto rischio/beneficio così come il rapporto costo/beneficio è decisamente a favore dell'acido acetilsalicilico a basse dosi rispetto alla ticlopidina. I pazienti che comunque ricevono ticlopidina devono essere monitorati clinicamente ed emato-

La nuova scheda di segnalazione di reazioni avverse

Alla fine del 2003 (DM del 12/12/2003 pubblicato sulla GU n. 36 del 13/2/2004) è stata approvata la nuova scheda unica di segnalazione di reazioni avverse. La novità più importante è senza dubbio l'unificazione della scheda di segnalazione per i farmaci con quella dei vaccini. Questa unificazione ha portato all'introduzione di informazioni, quali il lotto del farmaco sospetto e la data di nascita del paziente, importanti per la valutazione delle reazioni da vaccini. E' stata tolta anche giustamente la distinzione tra campi obbligatori e campi facoltativi. Sono state inoltre inserite altre informazioni che possono essere importanti nella valutazione della relazione tra farmaco e reazione. Alleghiamo a questo numero di FOCUS la nuova scheda in un formato che ne faciliterà la conservazione sulle vostre scrivanie. Avrete quindi la possibilità di avere sempre a disposizione la scheda da fotocopiare con alcune brevi istruzioni sulla compilazione e sull'invio. Speriamo che anche questa iniziativa possa stimolare un aumento delle vostre segnalazioni.

logicamente per valutare il rischio di gravi reazioni ematologiche. In presenza di un segnale di questo tipo il farmaco deve essere immediatamente sospeso.

➤ **Metamizolo e vasculite:** sono presenti nel database del GIF due segnalazioni di vasculite da metamizolo (una nel 2003). Il metamizolo è noto per provocare gravi reazioni ematologiche. L'incidenza dell'agranulociti-

osi (di cui abbiamo nel database 4 segnalazioni, una delle quali fatale) è però molto discussa e varia negli studi pubblicati da 1 a 3.000 a 1 a 20.000. Molto più elevato sembra essere invece il rischio di vasculite con una mortalità che può arrivare al 30-50%, con distruzione dell'endotelio vascolare mediata dalla reazione di ipersensibilità. La vasculite da metamizolo, citata in letteratura, non è riportata sul foglietto illustra-

tivo del farmaco né è riportata da Micromedex. Il rischio di vasculite così come di altre gravi reazioni da metamizolo dovrebbe essere tenuto presente dai medici nella valutazione rischio/beneficio del farmaco. Ricordiamo peraltro che, anche se il farmaco dovrebbe essere venduto solo tramite prescrizione medica può in pratica essere comperato facilmente in farmacia senza ricetta (farmaci "under the counter").

Olanzapina, risperidone e incidenti cerebrovascolari

Olanzapina e risperidone sono farmaci antipsicotici atipici, cioè farmaci di nuova generazione che presentano il vantaggio, rispetto a quelli classici, di non dare disturbi extrapiramidali. Olanzapina e risperidone sono indicati per il trattamento della schizofrenia, degli episodi maniacali e dei disturbi bipolari, ma vengono utilizzati senza autorizzazione anche per il trattamento di pazienti affetti da psicosi e/o da disturbi del comportamento correlati alla demenza. Recenti trial clinici condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci in pazienti anziani con demenza hanno evidenziato dati allarmanti: il trattamento con

olanzapina si accompagna a un raddoppio della mortalità (3,5% vs 1,5%) e a un triplicarsi degli incidenti cerebrovascolari (ictus e attacchi ischemici transitori) (1,3% vs 0,4%) quando confrontato con placebo, senza che si possa dimostrare alcun beneficio. Il trattamento con risperidone ha evidenziato un aumento di rischio di eventi avversi cerebrovascolari di oltre 3 volte rispetto al placebo. Il Ministero della Salute ha inviato una "Dear Doctor Letter" sottolineando che olanzapina e risperidone non devono essere usati se non per il trattamento della schizofrenia e sta predisponendo la messa a punto di strategie terapeutiche da adottare per il trattamento della

PBSD (psychosis/behavioral syndrome in dementia).

Con questa breve nota vorremmo porre l'accento sul fatto che la tendenza dei medici potrebbe essere quella di orientarsi verso altri farmaci, come ad esempio il nuovo antipsicotico quetiapina. Ricordiamo che per questo farmaco non vi sono evidenze specifiche e quindi il rischio di incidenti cerebrovascolari non può essere escluso dal momento che non sono stati fatti trial clinici.

In attesa dei risultati del progetto CRONOS rimane quindi aperto il problema di come gestire i pazienti anziani affetti da demenza.

Redazione di Focus

c/o Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro, 37134 Verona. Tel. 045/8074244 – 8074904, Fax 045/581111-8074876
e-mail focus@sfm.univr.it – WEB site : <http://www.sfm.univr.it>

Direttore responsabile: G.P. Velo¹ **Comitato di redazione:** V. Albanese², O. Basadonna⁵, C. Bellantuono³, S. Belli³, F. Binetti², D. Busetto³, A. Cocci², A. Conforti¹, O. Codella³, F. Del Zotti⁴, G. Dusi², R. Fratton², E. Ghiotto², M. Giacomazzi⁵, S. Giroto⁴, F. Guerrini⁴, R. Leone¹, I. Meneghelli¹, N. Montanaro⁶, U. Moretti¹, D. Motola⁶, F. Mozzo¹, G. Pilastro², M. Ragazzi², D. Resi⁶, M. Venegoni³

¹Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; ²Farmacisti ULSS od ospedalieri del Veneto, Trentino e Lombardia; ³Medici Ospedalieri; ⁴Medici di Medicina Generale; ⁵Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; ⁶Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CREVIF), Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna.

Regione Veneto, Assessorato alla Sanità - Provincia Autonoma di Trento - Centro Regionale sul Farmaco, Unità di Farmacovigilanza, WHO Reference Centre (Verona) - Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia - CREVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna