

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Resoconto semestrale sulla segnalazione spontanea

Primo semestre 2004

Questo primo resoconto sulla segnalazione spontanea analizza le segnalazioni presenti nel database GIF nel settembre 2004.

Il GIF comprende attualmente 5 regioni (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Sicilia e Veneto) e la Provincia Autonoma di Trento. Il Friuli Venezia Giulia è entrato a far parte del GIF dal 2004, ma sta inserendo nel database le segnalazioni degli anni precedenti.

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

2000 Emilia-Romagna

2003 Sicilia

2004 Friuli Venezia Giulia

Numero totale di report nel database: 31.959

Numero di segnalazioni nel 2004 (al 01/09/2004): 2.008

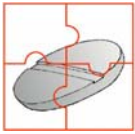
Percentuale di segnalazioni gravi nel 2004: 47%

Alcune delle segnalazioni pervenute in questo semestre si riferivano all'anno scorso. Riproponiamo quindi il tasso di segnalazione nelle regioni del GIF (figura 1). Il tasso di segnalazione del 2004 è una proiezione ottenuta con i dati dei primi sei mesi di quest'anno e dovrà quindi essere confermato nel prossimo resoconto.

Il GIF nel suo complesso dovrebbe avere nel 2004 un tasso di segnalazione simile a quello del 2003 (circa 150 segnalazioni per milione di abitanti). I dati mostrano un calo consistente in alcune regioni (soprattutto in Emilia Romagna) ed un aumento in altre (soprattutto in Sicilia).

Il dato complessivo è però fortemente influenzato dalla situazione dei vaccini.

La figura 2 mostra la percentuale di segnalazioni da vaccini rispetto al totale delle segnalazioni dal 2000. Il numero delle segnalazioni è in aumento, soprattutto negli ultimi due anni. In realtà la situazione è più complicata. Il decreto legge del maggio 2003 ha fatto chiarezza a questo proposito, ricordando che le segnalazioni di reazioni avverse da vaccino provenienti dai Distretti Sanitari debbono passare dal Responsabile di farmacovigilanza delle ASL e, tramite questo, essere inserite anche nella rete ministeriale. Molte di queste segnalazioni non seguivano questo percorso e non venivano quindi rilevate dai Responsabili di farmacovigilanza. L'aumento osservato non corrisponde quindi ad una aumentata segnalazione delle reazioni avverse da vaccini, ma a segnalazioni che venivano "perse" dal sistema.



GIF Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Figura 1. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF. Il dato del 2004 è una proiezione fatta utilizzando i dati dei primi sei mesi.

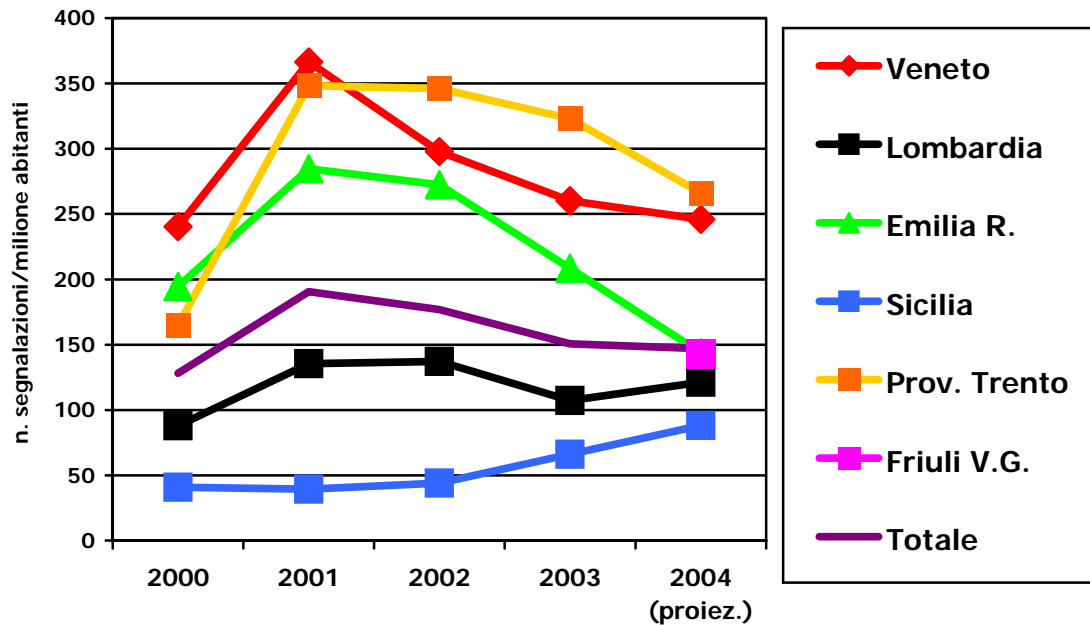
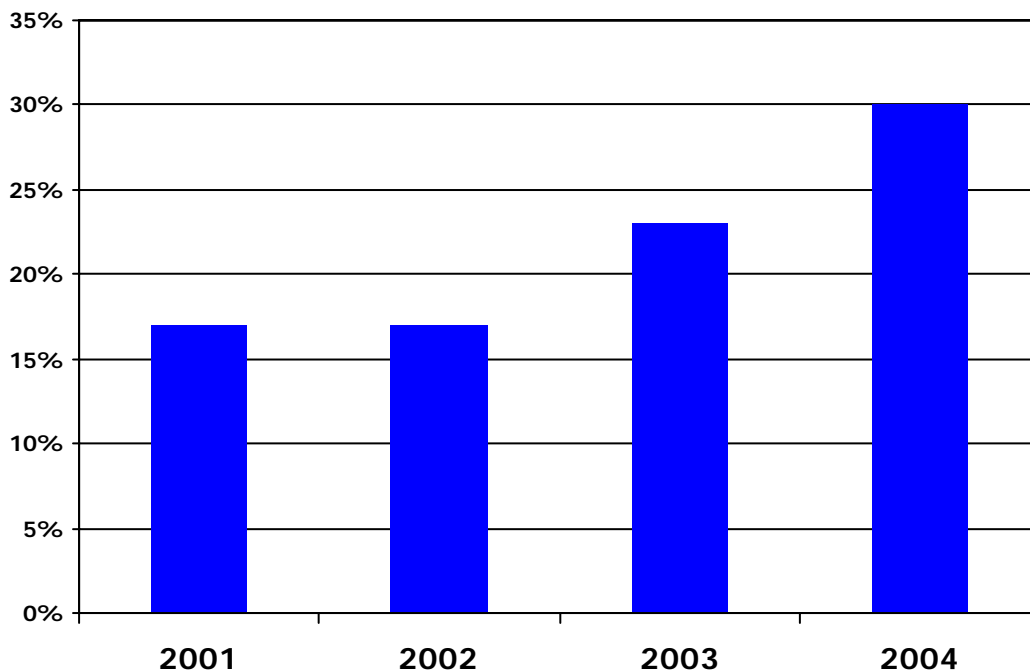
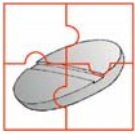


Figura 2. Percentuale delle segnalazioni da vaccino sul totale delle segnalazioni nel database del GIF





GIF

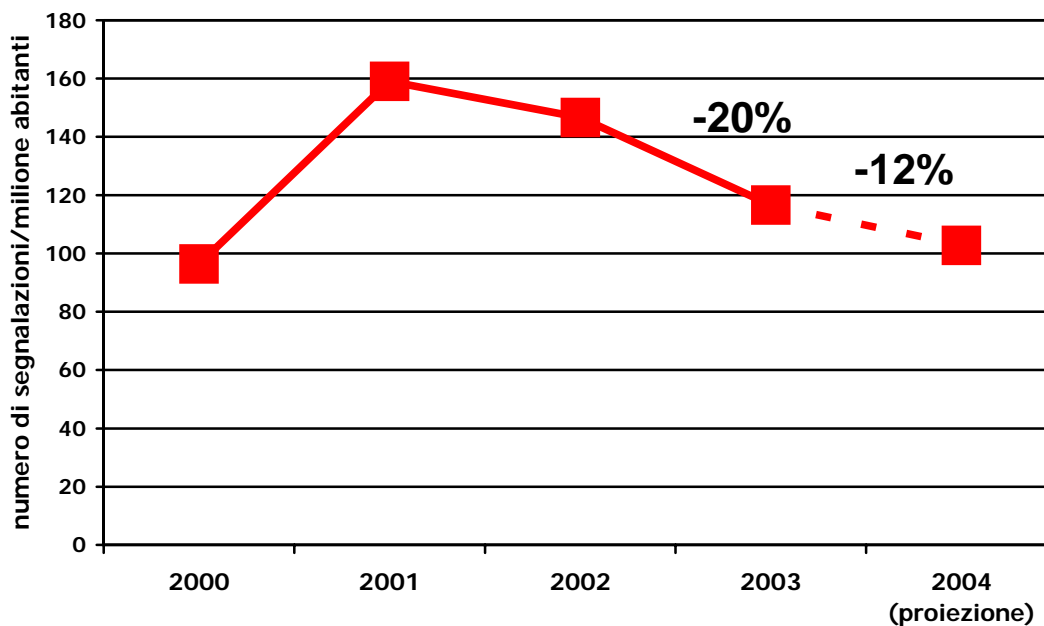
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

A dimostrazione di questa ipotesi può essere presa la situazione nel Veneto. In questa regione esiste già da qualche anno un "canale verde" per la valutazione delle segnalazioni da vaccino. Ciò ha facilitato il confluire di queste segnalazioni a livello regionale nel database della segnalazione spontanea. Molte di queste segnalazioni comunque non passavano dalle ASL e non venivano inserite nel database ministeriale. Nel 2003 225 segnalazioni da vaccino, presenti nel database regionale veneto, non erano state inserite nel database ministeriale. Nel primo semestre 2004 solo 50 segnalazioni da vaccino presenti nel database regionale non sono presenti in quello ministeriale.

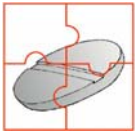
Inoltre sempre nel database regionale veneto il numero di segnalazioni da vaccini risulta essere più o meno costante negli ultimi 3 anni.

La figura 3 mostra l'andamento del tasso di segnalazione nelle regioni del GIF (Friuli Venezia Giulia escluso) escludendo le segnalazioni da vaccini. Nel 2003 il tasso di segnalazione è calato del 20% e la proiezione per il 2004 mostra un ulteriore calo del 12%. Il calo è comune a tutte le regioni tranne la Sicilia, unica regione in controtendenza, ed è più evidente per l'Emilia Romagna (-32% nel dato in proiezione del 2004) e la Provincia Autonoma di Trento (-19% sullo stesso dato).

Figura 3. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF (esclusi i vaccini). Il dato del 2004 è una proiezione ottenuta utilizzando i dati dei primi sei mesi. Non sono stati utilizzati i dati della regione Friuli Venezia Giulia, disponibili solo per il 2004.



Il tasso di segnalazione per il 2004 del Friuli Venezia Giulia può essere confrontato con il 2003 utilizzando il database ministeriale. Il calo stimato è



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

consistente (-35%) e peggiora ulteriormente se vengono escluse le segnalazioni da vaccini (-44%).

In calo anche il numero di medici/farmacisti che invia le segnalazioni, anche se il dato del 2004 non è ovviamente completo ed è difficile fare in questo caso una proiezione (figura 4).

Figura 4. Numero di medici/operatori sanitari che hanno inviato almeno una segnalazione nel periodo 2000-2004

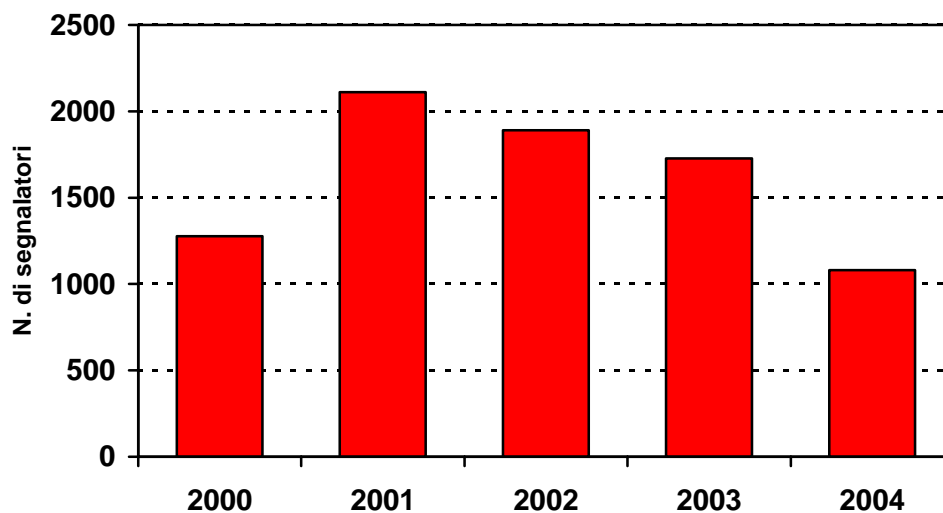
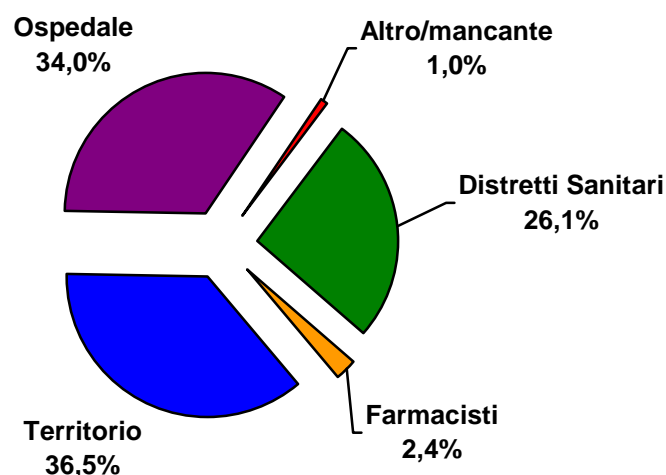
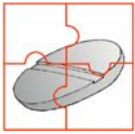


Figura 5. Provenienza delle segnalazioni nel primo semestre 2004



Le segnalazioni provengono comunque sempre in larghissima parte da medici, sia ospedalieri che territoriali. Poche le segnalazioni da farmacisti mentre



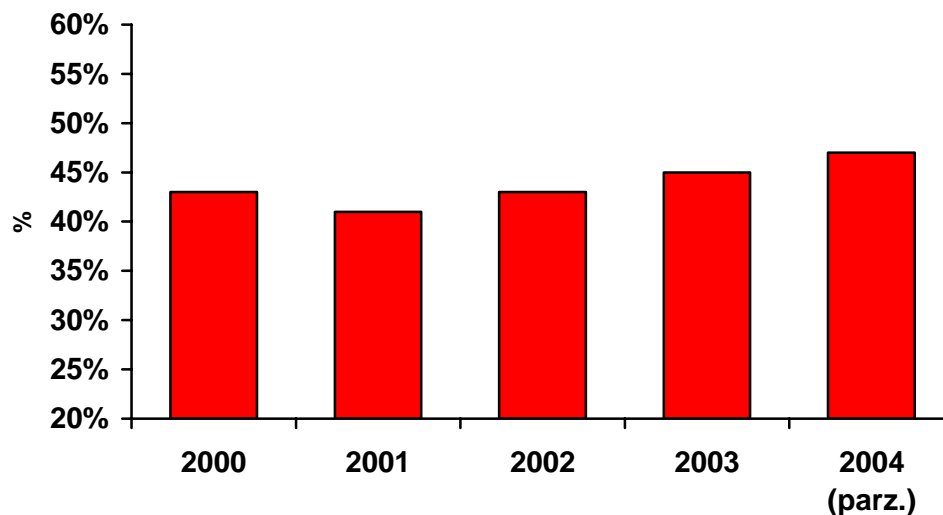
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

mancano quasi completamente quelle da altri operatori sanitari (figura 5). Solo due infermieri hanno ad oggi inviato una segnalazione.

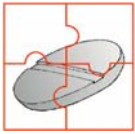
Nel 2004 la percentuale di segnalazioni gravi è salita al 47% (figura 6). Questa percentuale sale al 54% se si escludono le segnalazioni da vaccini. Ricordiamo che vengono ritenute gravi non solo le segnalazioni con la compilazione del campo Gravità (Decesso, Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione, 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 2000-2004



Commento alla situazione generale

- La proiezione dei primi sei mesi a tutto il 2004 sembra indicare un tasso di segnalazione per quest'anno più o meno sovrapponibile a quello del 2003 (da 151 a 147 segnalazioni per milione di abitanti).
- L'andamento è però diverso nelle diverse regioni: in alcune il numero di segnalazioni sembra mantenersi più o meno costante (Veneto e Lombardia), in Sicilia aumentano consistentemente, in altre certamente calano (Emilia Romagna e Provincia Autonoma di Trento).
- La situazione è però differente se analizziamo separatamente le segnalazioni da vaccini rispetto a quella degli altri farmaci. Le segnalazioni da vaccini aumentano negli ultimi due anni mentre calano quelle relative agli altri farmaci (-20% nel 2003 e -12% in proiezione nel 2004).
- L'aumento delle segnalazioni per i vaccini non è però legato ad una maggiore attività dei Distretti Sanitari, dove gran parte delle vaccinazioni vengono fatte. In realtà arrivano ai Responsabili della farmacovigilanza segnalazioni che prima seguivano un altro flusso. Come illustrato precedentemente la situazione del Veneto, soprattutto se confrontata con il database ministeriale, è chiaramente indicativa in tal senso.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

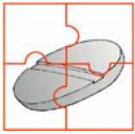
- Gli effetti del decreto del maggio 2003, dopo oltre un anno, rimangono limitati. Aumenta, seppur di poco, la percentuale di segnalazioni gravi, così come aumentano leggermente (dal 5% del 2003 al 7% del 2004) le segnalazioni riferite a farmaci inseriti nella lista del "monitoraggio intensivo". Bisogna però ricordare al riguardo che molte di queste segnalazioni si riferiscono a principi attivi come il montelukast e soprattutto come l'atorvastatina, in commercio da molto tempo, e il cui inserimento nella lista, se si ricordano gli obiettivi della segnalazione spontanea, è quantomeno discutibile. Oltre un quarto delle segnalazioni riporta comunque reazioni non gravi per farmaci "vecchi".
- Poche le segnalazioni da farmacisti e praticamente nulle le segnalazioni provenienti da altri operatori sanitari.
- Molto preoccupante è il continuo calo dei segnalatori, al momento non esattamente quantificabile per il 2004.
- Il tasso di segnalazione così come il numero di medici/operatori sanitari coinvolti nel sistema sono tornati ai livelli del 2000, l'anno precedente il caso "Lipobay". E' difficile dire se non si è riusciti probabilmente a tenere nel sistema i segnalatori che per la prima volta avevano inviato una scheda di segnalazione.

Commento ai segnali più rilevanti

Per la metodica utilizzata nella ricerca dei "segnali" rimandiamo ai precedenti rapporti. Ricordiamo solo che, come in altri rapporti, alcune di queste reazioni sono segnalate per la prima volta, mentre altre sono reazioni già note, soprattutto agli "addetti ai lavori", ma illustrano situazioni dove probabilmente è possibile avere una migliore prescrizione.

L'analisi delle segnalazioni pervenute in questi sei mesi ha evidenziato le seguenti copie farmaco-evento:

- Allopurinolo e rabdomiolisi
- Differente profilo di rischio per amoxicillina con o senza acido clavulanico (epatite e sindrome di Stevens Johnson)
- Azitromicina, claritromicina e agranulocitosi
- Ciprofloxacina, levofloxacina e torsioni di punta
- Fluvastatina e reazioni epatiche
- Mezzi di contrasto e gravi reazioni cardiovascolari
- Nimesulide e sindrome di Stevens Johnson
- Cotrimossazolo e reazioni ematologiche
- Rofecoxib e reazioni cardiovascolari
- Ticolchicoside e shock anafilattico
- Ticlopidina e clopidogrel: reazioni ematologiche ed epatiche
- Vaccino morbillo-parotite-rosolia e reazioni allergiche



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Allopurinolo e rabdomiolisi

Nel corso del 2004 è pervenuta al GIF una segnalazione di rabdomiolisi grave attribuita ad allopurinolo in una paziente di 76 anni in terapia con molti farmaci cardiovascolari. Un'altra reazione simile era stata segnalata nel 1999: anche in quel caso si trattava di un paziente anziano, sempre con molti farmaci cardiovascolari concomitanti.

La rabdomiolisi è una condizione molto rara in cui un grave danno muscolare causa il rilascio nel sangue di un pigmento tossico, la mioglobina, che, accumulandosi, può essere causa di insufficienza renale. La scheda tecnica dell'allopurinolo riporta tra gli eventi indesiderati la miopatia e, in particolare, afferma che sono stati osservati cristalli di xantina nel tessuto muscolare di pazienti in terapia con allopurinolo, ma che ciò non sembra avere significato dal punto di vista clinico.

La letteratura riporta un case report di danno muscolare da assunzione di allopurinolo per 6 giorni (200 mg/die) in un paziente anziano affetto da insufficienza renale cronica (1). Uno studio di Gómez-Cabrera pubblicato su Jama nel 2003 mostra, al contrario, un ruolo protettivo dell'allopurinolo nel danno muscolare causato dal rilascio dell'enzima xantina-ossidasi da parte del muscolo sottoposto a notevole sforzo (2).

La banca dati dell'OMS contiene 9 segnalazioni di rabdomiolisi e 15 segnalazioni di miopatia da allopurinolo

1) Terawaki H, Suzuki T, JAMA. 2003 May 21;289(19):2503-4. A case of allopurinol-induced muscular damage in a chronic renal failure patient. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 2002 Jan;44(1):50-3.

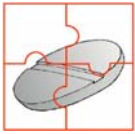
2) Gomez-Cabrera MC, Pallardo FV, Sastre J, Vina J, Garcia-del-Moral L. Allopurinol and markers of muscle damage among participants in the Tour de France. JAMA. 2003 May 21;289(19):2503-4.

Differente profilo di rischio per amoxicillina con o senza acido clavulanico (epatite e Sindrome di Stevens Johnson)

Sindrome di Stevens Johnson

Nel primo semestre 2004 è pervenuta al GIF una segnalazione di Sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) associata ad amoxi-clavulanico (10 segnalazioni in tutto il database su 923 segnalazioni totali attribuite al farmaco – 1,1%). Il database contiene solo due segnalazioni di SSJ associate ad amoxicillina (su 986 totali, 0,2%).

La sindrome di Stevens Johnson è una grave reazione avversa ai farmaci ad esordio acuto, caratterizzata da eritema, lesioni bollose con aree di distacco dermo-epidermico e frequente interessamento delle mucose. Spesso le lesioni sono precedute da febbre e da un esantema talora con impronta purpurica. Precocemente, si possono anche riscontrare edema dolente ed eritema al palmo delle mani ed alla pianta dei piedi. Tali manifestazioni prodromiche non vanno sottovalutate ed impongono una attenta revisione delle diagnosi e dei



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

trattamenti in corso. Le macule sono irregolari, talora con aspetto di lesioni a bersaglio atipiche piatte e sormontate da bolle.

Il rischio di sviluppare la SSJ a seguito di un trattamento farmacologico varia, a seconda del farmaco considerato, da 0,2 a 4,5 casi per milione di utilizzatori/settimana. Le penicilline sono considerati tra i farmaci che rappresentano un rischio maggiore (1).

Un lavoro spagnolo del 1996 (2) conclude che l'amoxicillina causa più spesso ADR cutanee rispetto all'amoxi-clavulanico. Van der Linden e coll. (3) hanno stimato che 3,7 pazienti su 1000 trattati/die con amoxicillina sviluppano reazioni cutanee contro 3,3 tra coloro che assumono amoxi-clavulanico. Gli stessi autori hanno notato che i pazienti trattati con l'amoxi-clavulanico manifestavano più precocemente ADR cutanee (la maggior parte delle quali alla prima dose) rispetto alla sola amoxicillina, forse a causa di una precedente sensibilizzazione con amoxicillina.

Analizzando il database dell'OMS di Uppsala sono presenti 318 segnalazioni di SSJ da amoxicillina (su un totale di 24606 reazioni, 1.29%), rispetto alle 5 segnalazioni da amoxi-clavulanico (su un totale di 808 reazioni, 0.6%). Le evidenze dalla letteratura e dal database dell'OMS, sembrano quindi contrastare con i dati del GIF.

I dati di consumo peraltro sembrano confermare questa disproporzione. Le prescrizioni di amoxi-clavulanico sono in aumento negli ultimi tre anni. I dati dell'Osmed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali) relativi al 2003 mostrano come l'amoxi-clavulanico sia l'antibiotico più prescritto (5,3 DDD/1000 ab die), ma che l'amoxicillina da sola non è molto distante (4,0 DDD/1000 ab die).

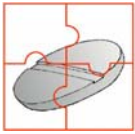
I consumi della regione Veneto negli ultimi tre anni mostrano un consumo di 3,5 DDD/1000 ab die per l'amoxicillina e 3,7 DDD/1000 ab die per l'amoxi-clavulanico.

Bibliografia

1. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Piccolo manuale sulle gravi patologie cutanee da farmaci. 15/07/2003.
2. Martinez-Mir I, et al. Are the adverse drug reactions of amoxycillin and amoxycillin-clavulanic acid similar? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1996 Jul;5(4):247-54.
3. van der Linden P. D, et al. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703–708.
4. Osservatorio Nazionale sul consumo dei Farmaci (OSMED). Rapporto 2003 pag 55-56. <http://www.ministerosalute.it/>

Reazioni epatiche

Nel primo semestre 2004 è pervenuta al GIF una segnalazione di epatite associata ad amoxi-clavulanico. A fronte di un totale di 15 segnalazioni di epatite e 7 di epatite colestatica da amoxi-clavulanico in tutto il database e di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

un numero sovrapponibile di segnalazioni complessive di ADR da amoxicillina (986 vs 923), il database contiene una sola segnalazione di epatite e due di epatite colestatica associata a quest'ultima. La tabella sottostante mostra le reazioni epatiche dai due farmaci presenti nel database.

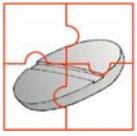
Reazione	Amoxicillina 986 segn.	amoxicillina + ac. clavulanico 923 segn
DANNO EPATOCELLULARE		1
ENZIMI EPATICI: AUMENTO	1	5
EPATITE	1	15
EPATITE COLESTATICA	2	7
FUNZIONE EPATICA ALTERATA		
GAMMA-GT: AUMENTO		1
ITTERO	1	4
NECROSI EPATICA	1	1
SGOT: AUMENTO		2
SGPT: AUMENTO		2

Un lavoro del 2001 (1) ha analizzato 156 casi di tossicità epatica da amoxi-clavulanico. Le caratteristiche dei pazienti erano:

- 68% (106) di sesso maschile;
- più del 50% di età superiore ai 60 anni
- 3 di questi pazienti con anamnesi positiva per patologie epatiche.

Un altro studio del 1992 stima che il rapporto maschi/femmine sia di 4 a 1 (2). Sembra che la reazione insorga entro la prima settimana di terapia o alla 3-4 settimana di trattamento e può presentarsi in forma epatocellulare, colestatica e mista (la più frequente); la regressione dei sintomi avviene nella maggior parte dei casi entro 25 giorni dalla sospensione del farmaco (1). Dei 314 casi riportati sull'Australian Adverse Drug Reaction Bulletin (3), 9 hanno avuto esito fatale.

L'incidenza di reazioni epatiche da amoxicillina è di 0,3 casi ogni 10.000 prescrizioni, mentre quella dell'associazione con il clavulanato è di 1,7 casi. Il rischio sembra aumentare con il prolungamento della terapia e con l'età fino ad 1 caso ogni 1000 prescrizioni di amoxi-clavulanico (4). Sembra che la terapia concomitante con altri farmaci potenzialmente epatotossici possa aumentare il rischio (1). Non è ancora chiaro il meccanismo con il quale l'amoxi-clavulanico possa causare epatite. Viene ipotizzato un meccanismo immunomediato (5), e l'evidenza di una maggiore incidenza con il prolungamento della terapia potrebbe far pensare ad un accumulo di alcuni metaboliti tossici che aumenterebbero la capacità immunizzante del farmaco (2,6). Il contributo di ogni singolo composto non è comunque ancora stato chiaramente definito. Un case report pubblicato in letteratura (7) riporta il caso di un paziente che, avendo in passato manifestato un'epatotossicità da amoxi-clavulanico, all'assunzione ripetuta di amoxicillina, non ha manifestato alcuna alterazione epatica.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nel database dell'OMS sono riportate 758 reazioni epatiche da amoxicillina su un totale di 24606 (3,1%). Tra queste 156 epatiti e 73 epatiti colestatiche. Le reazioni epatiche da amoxi-clavulanico sono 112 su un totale di 808 (13,9%), inclusi 13 epatiti e 26 epatiti colestatiche.

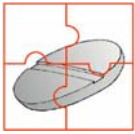
Molti dei casi presenti nel database del GIF avvenivano in pazienti che assumevano altri farmaci, fra i quali paracetamolo, azitromicina e claritromicina, notoriamente epatotossici.

La sproporzione tra le segnalazioni di reazioni epatotossiche legate all'amoxicillina rispetto all'amoxi-clavulanico è sottolineata anche in questo caso dai dati di consumo riportati in precedenza, che mostrano valori non distanti tra i due farmaci.

I dati di spesa farmaceutica italiani (8) mostrano come l'amoxi-clavulanico nel 2003 sia stato il 5° farmaco per spesa (in aumento rispetto agli anni precedenti) ed il primo antibiotico per numero di prescrizioni (+16% rispetto al 2002), inversamente a quello che accade per l'amoxicillina (13° antibiotico nel 2003, -5,2% delle prescrizioni rispetto al 2002); si raccomanda di ponderare attentamente la prescrizione dell'associazione con l'inibitore delle beta-lattamasi in pazienti con fattori di rischio per l'insorgenza di disturbi a carico del fegato od in trattamento con altri farmaci potenzialmente epatotossici. Ricordiamo infine che l'Italia ha in generale un tasso di resistenza antibiotica, ad eccezione dei patogeni responsabili di infezioni cutanee (9), tra i più bassi del mondo (10,11).

Bibliografia

1. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res* 2001; 6: 139-149.
2. Larrey D et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-371.
3. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol 15, No. 2; May 1996 1-4
4. Nathani M.G., et al. An Unusual Case of Amoxicillin/Clavulanic Acid-Related Hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1363-5.
5. Ersoz G, et al. Severe toxic hepatitis associated with amoxycillin and clavulanic acid. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26: 225-9.
6. Reddu RK, Brillant P, Schiff ER. Amoxycillin-clavulanate potassium-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1989; 96: 1135-41.
7. Stricker BH, Van Den Broek JWG, Keuning J, et al. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). *Dig Dis Sci* 1989; 34:1576–80.
8. Osservatorio Nazionale sul consumo dei Farmaci. Rapporto 2003 pag 55-56.
http://www.ministerosalute.it/medicinali/resources/documenti/osmed/rapporti/rapporto_osmed_2003.pdf
9. Jones ME, et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22(4):406-19.

10. Jones ME, et al. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Jun;23(6):445-55. Epub 2004 May 20.

11. Jones ME, et al. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000-2001. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Jul;9(7):590-9.

Azitromicina, claritromicina e agranulocitosi

Il database GIF contiene tre segnalazioni di agranulocitosi che hanno richiamato la nostra attenzione, anche perché contemporanee alla valutazione del medesimo segnale nella banca dati OMS.

Nel 2004 è stato segnalato da un ospedale un caso di agranulocitosi insorto in una signora di 59 anni dopo due giorni dalla fine di un trattamento di 4 giorni con claritromicina e di due giorni con azitromicina. Un secondo caso di agranulocitosi era stato segnalato nel 2002 in un paziente in terapia da circa un mese e mezzo con ticlopidina, che aveva assunto per tre giorni azitromicina e un terzo risale al 1999 in un uomo di 73 anni che prendeva anche netilmicina e ceftriaxone e dove purtroppo la mancanza delle date di assunzione dei farmaci non consente una valutazione della scheda.

Altre reazioni ematologiche (trombocitopenia, leucopenia e granulocitopenia, anemia) sono pure segnalate per i due macrolidi.

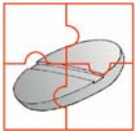
L'agranulocitosi non è una reazione usualmente associata ai macrolidi, nel Micromedex viene riportato solamente un case report in una giovane donna dopo un giorno di trattamento con eritromicina (1). Uno studio caso-controllo condotto tra il 1980 e il 1986 ha evidenziato un aumento del rischio di agranulocitosi associato all'intera classe dei macrolidi, ma non ha potuto stimare il rischio dei singoli principi attivi, dato il basso numero di casi e di controlli esposti (2).

Sempre Micromedex riporta che leucopenia e neutropenia sono state associate a claritromicina in studi postmarketing e in studi pediatrici ad azitromicina ed è segnalato un caso di trombocitopenia da claritromicina in un paziente con AIDS on dechallenge positivo.

Nella tabella sottostante sono indicati i report di agranulocitosi nella banca dati OMS (provenienti da 9 diversi Paesi) associati ai due farmaci e quelli associati alla eritromicina, macrolide di riferimento in commercio da oltre 40 anni.

Naturalmente non sono possibili stime di incidenza, data la natura dei dati, tuttavia la numerosità di questi casi richiama l'attenzione sulla possibilità che questi antibiotici producano alterazioni nella maturazione delle cellule della serie bianca e rossa.

Questo può rivestire particolare importanza quando questi farmaci vengono utilizzati in individui a rischio ad esempio nel paziente febbrile neutropenico o



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

nelle infezioni in pazienti trapiantati trattato con altri farmaci che provocano alterazioni ematologiche (3).

Farmaco	Anni	N. segn.	F/M	Range di età	Durata terapia min-max
claritromicina	1992-2001	22	1.6	4-75 anni	2 giorni->5mesi
azitromicina	1993-1999	8	1.6	11-79 anni	1->32 giorni
eritromicina	1974-1997	23	0.64	7-78 anni	1-4 giorni

Bibliografia

- 1) Pastor E, Linares M & Grau E: Erythromycin-induced agranulocytosis (letter). DICP 1991; 25:1136.
- 2) Capellà D. et al. Case-population studies in pharmacoepidemiology. Drug Safety 2002; 25:7-19
- 3) Jacobs PA, Conforti A., Wood L., Kiuru A., Jones GO, Woolf D: Immune agranulocytosis and claritromicin. Hematology, in press.

Ciprofloxacina, levofloxacina e torsioni di punta

Nel corso del 2004 sono pervenute al GIF 2 segnalazioni di torsione di punta da ciprofloxacina e levofloxacina. Le due segnalazioni pervenute riguardano pazienti anziani in cura con molti farmaci, nessuno dei quali, però, è noto per allungare l'intervallo QTc.

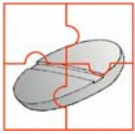
L'allungamento del QTc è una reazione avversa che interessa circa il 3% dei pazienti trattati con grepafloxacina e sparfloxacina (1), tuttavia alcuni autori ritengono che sia un effetto di classe dei fluorochinoloni, inclusa la levofloxacina (2) (vedi anche la piramide del rischio proposta da Owens (3)).

Il database della Food and Drug Administration (FDA), riporta 11 casi di torsione di punta insorti in tre milioni di pazienti trattati con levofloxacina.

Nel database OMS sono prrsenti numerose segnalazioni di Torsades de Point legate ai fluorochinoloni, così suddivise:

Farmaco	N° segnalazioni
CIPROFLOXACINA	16
GATIFLOXACINA	31
GREPAFLOXACINA	2
LEVOFLOXACINA	59
LOMEFLOXACINA	1
MOXIFLOXACINA	27
NORFLOXACINA	2
OFLOXACINA	1
SPARFLOXACINA	6
TROVAFLOXACINA	1

Dato il largo utilizzo dei fluorochinoloni ed in particolare di ciprofloxacina e levofloxacina, è importante porre attenzione alla concomitante assunzione da



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

parte dei pazienti di farmaci come gli antiaritmici, gli antidepressivi e gli antistaminici, che sono noti per prolungare l'intervallo QTc e alle situazioni di ipopotassiemia o ipomagnesiemia che aumentano il rischio di eventi pro-arritmici.

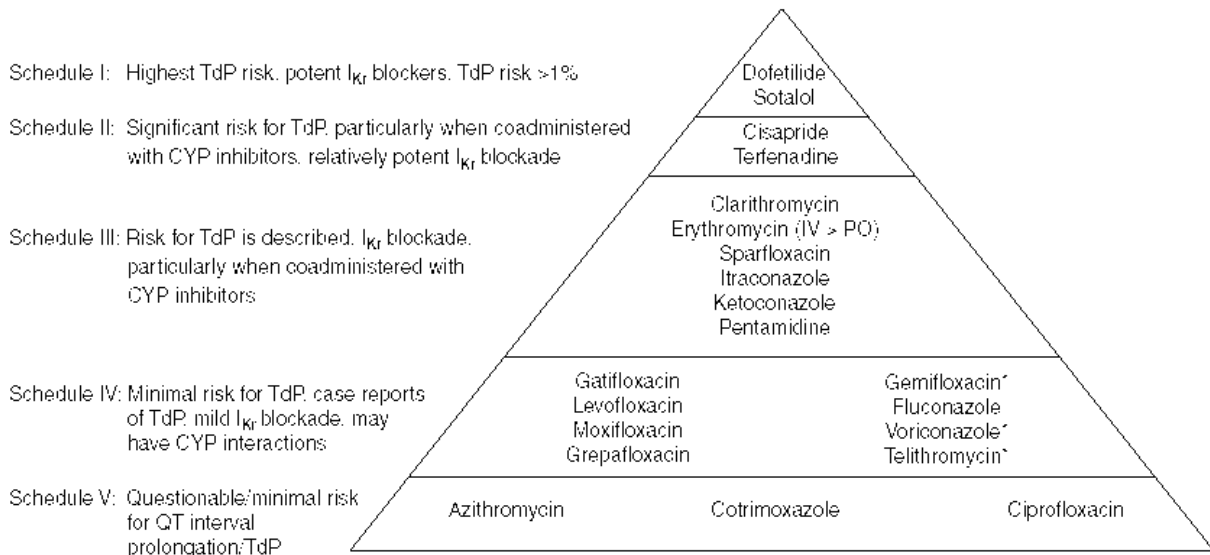


Fig. 3. Torsades de pointes (TdP) risk stratification schedules for antimicrobial agents. * New antimicrobials to the market or still investigational. minimal to no post-marketing data: based on additional data. the drug may be re-categorised in a higher or lower schedule. CYP = cytochrome P450; I_{Kr} = rapid component of the delayed rectifier potassium current.

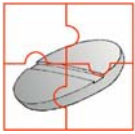
Figura tratta da: Owens RC Jr. Drugs. 2004;64 (10):1091-124.

- 1) Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999;28:352-364
- 2) Iannini PB, Doddmani S, Byazrova E, Curciumaru I, Kramer H. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. BMJ 2001;322:46
- 3) Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. Drugs. 2004;64 (10):1091-124.

Fluvastatina e reazioni epatiche

Durante il 1° semestre 2004 sono pervenute al GIF 28 segnalazioni di ADR da fluvastatina. Di queste 16 riportano almeno una ADR epatica (18 ADR complessive).

Reazioni	N° segnalazioni
ENZIMI EPATICI: AUMENTO	4
EPATITE	7
FUNZIONE EPATICA ALTERATA	2
GAMMA-GT: AUMENTO	1
ITTERO	1
NECROSI EPATICA	1



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

SGOT: AUMENTO	1
SGTP: AUMENTO	1
TOTALE	18

Alla luce di tutto ciò è stata effettuata un'analisi su tutto il database GIF per quanto riguarda le statine (inibitori della HMG redattasi) e da questa è emerso che la fluvastatina, rispetto agli altri principi attivi di categoria, non solo presenta la maggior incidenza di ADR epatiche, ma queste sono più spesso di natura grave.

Reazioni epatiche da statine nel database GIF

Principio Attivo	Segn. totali	N. segn con reazioni epatiche	% ADR epatiche gravi
Atorvastatina	355	32 (9%)	12,5%
Fluvastatina	180	64 (36%)	48,4%
Pravastatina	159	15 (9%)	20,0%
Rosuvastatina	20	2 (10%)	-
Simvastatina	401	47 (12%)	25,5%

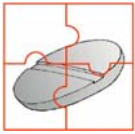
Se confrontiamo i dati delle statine utilizzando lo stesso database come confronto (Reporting Odds Ratio) l'aumento del rischio legato alla fluvastatina appare evidente.

Principio attivo	OR	95%CI
Atorvastatina	2,29	1,59 – 3,31
Fluvastatina	13,20	9,67 – 18,01
Pravastatina	2,39	1,40 – 4,08
Rosuvastatina	2,54	0,59 – 10,94
Simvastatina	3,10	2,28 – 4,23

Questi dati assumono ancor maggior rilevanza se valutati alla luce dei dati di consumo. Infatti una analisi condotta sui dati di prescrizione disponibili nel progetto SFERA negli anni 2001-2003 mostra che la fluvastatina è il principio attivo all'interno della categoria terapeutica omogenea che viene impiegato in misura minore nella pratica clinica, anche se negli anni presi in considerazione si riscontra un aumento delle prescrizioni, seguendo un trend simile per l'intera categoria.

	DDD per 1000 ab		
	2001	2002	2003
SIMVASTATINA	111,01	142,01	165,03
ATORVASTATINA	86,85	117,75	151,70
PRAVASTATINA	42,09	54,34	68,23
FLUVASTATINA	3,85	18,64	45,61

Fonte dati: Progetto SFERA



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Le segnalazioni epatiche da fluvastatina sono in aumento negli ultimi 4 anni (4 nel 2001, 18 nel 2002, 23 nel 2003 e 16 in questo primo semestre 2004) e riguardano soprattutto la formulazione da 80 mg a lento rilascio (52 segnalazioni su 64 - 81%), entrata sul mercato nel 2001.

La tabella sottostante riporta le principali reazioni epatiche segnalate a carico degli inibitori della HMG-CoA reduttasi presenti nel database GIF.

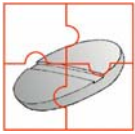
ADR	Atorv	Fluva	Prava	Rosu	Simva
BILIRUBINEMIA: ALTERAZIONI	1		1		
DANNO EPATOCELLULARE		1			
DOLORE EPATICO	1	1			
ENZIMI EPATICI: AUMENTO	23	26	8	2	31
EPATITE	3	23	1		8
EPATITE COLESTATICA		5	2		3
EPATITE CRONICA ATTIVA		1			
EPATOMEGALIA	1				
FUNZIONE EPATICA ALTERATA		4	2		1
GAMMA-GT AUMENTO	4	4	2		4
INSUFFICIENZA EPATICA					1
ITTERO		1			
NECROSI EPATICA		1			

Anche nel database dell'OMS (vedi tabella sottostante) sono presenti numerose segnalazioni di reazioni epatiche da fluvastatina, anche se non è possibile fare un confronto con le altre statine in relazione all'utilizzo.

Principio Attivo	N. ADR epatiche
Atorvastatina	2600
Fluvastatina	822
Pravastatina	1037
Rosuvastatina	86
Simvastatina	2672

La scheda tecnica dei medicinali a base di fluvastatina indica reazioni a carico del fegato quali l'epatite molto rare, con un'incidenza <0,01%; inoltre riporta che aumenti confermati delle transaminasi, oltre 3 volte i limiti superiori della norma, si sono manifestati nell'1-2% dei pazienti. Tutto ciò non si discosta molto da quanto riportato nelle schede tecniche degli altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi: le epatiti si manifestano raramente o molto raramente; le alterazioni delle transaminasi, con valori oltre 3 volte i limiti superiori della norma, presentano un'incidenza bassa (0,5% per la pravastatina e 0,8% per l'atorvastatina).

I dati della segnalazione spontanea nelle regioni del GIF sembrano tuttavia indicare che il rischio di tossicità epatica sia maggiore per la fluvastatina rispetto alle altre statine. A supporto di ciò vi è anche una meta-analisi molto



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

recente, con la quale gli autori si sono posti l'obiettivo di definire il rischio di anomalie nei test di funzionalità epatica a seguito dell'uso di statine. Da tale studio è emerso che la terapia a base di fluvastatina è associata a un aumento significativo ($p=0,04$) della quota di pazienti in cui si manifestano anomalie nei test di funzionalità epatica rispetto al placebo, mentre per le altre statine studiate non è stato evidenziato, a dosi basse o moderate, un incremento del rischio di anomalie epatiche (1).

Alla luce di tutto ciò si invita dunque a monitorare attentamente i pazienti che assumono fluvastatina.

(1) de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004 May; 24(5):548-91

Mezzi di contrasto e gravi reazioni cardiovascolari

Già nel 2002 era stato osservato un incremento pari al 53% delle reazioni avverse a carico dei farmaci diagnostici, i mezzi di contrasto. Questo trend si era mantenuto anche nel 2003 (per il solo iopromide l'incremento era stato del 142%), ma continua ad essere rilevante anche nel primo semestre dell'anno in corso.

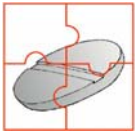
Particolarmente interessanti sono le reazioni avverse a carico dell'apparato cardiovascolare, che spaziano dall'arrossamento (flushing) all'infarto miocardico. Le tabelle sottostanti riportano il numero di segnalazioni da mezzi di contrasto presenti nel database del GIF con la percentuale di reazioni cardiovascolari e il dettaglio delle stesse.

Principio attivo	N. segn. Totali	N. segn. con reazioni cardiovascolari	%
iobitridolo	11	2	18%
iodamide	5	1	20%
iodixanolo	56	3	5%
ioexolo	22	5	23%
iomeprolo	230	38	17%
iopamidolo	121	33	27%
iopentolo	19	1	5%
iopromide	223	45	20%
ioversolo	36	6	17%

Ancora in questo semestre si sono avuti, come reazioni gravi, un'angina pectoris, un infarto miocardico ed un arresto cardiaco.

Le molecole considerate sono quelle attualmente più utilizzate, ossia i composti non-ionici a bassa osmolarità che comprendono: iodamide, iopamidolo, ioexolo, iopromide, iomeprolo, iopentolo, ioversolo, iobitriolo, iodixanolo (unico ad avere una iso-osmolarità).

Nel foglietto illustrativo di quasi tutte queste specialità (ad eccezione dello iopamidolo, iodamide...) sono riportate reazioni dell'apparato cardiovascolare come ipotensione e situazioni più gravi come arresto cardiaco.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

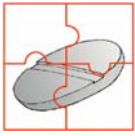
Reazione	Iopi tridolo	Iopi amide	Iopi xanolo	Iopi olo	Iopi prolo	Iopi midolo	Iopi ntolo	Iopi mide	Iopi rsolo
ANGINA PECTORIS	1							1	
ARITMIA						1	1		1
ARRESTO CARDIACO			1	1	5	3		9	
ARROSSAMENTO (FLUSHING)					10	7		7	2
BRADICARDIA						5		1	1
CIANOSI			1		5	1		4	1
FIBRILL. CARDIACA					1				
INFARTO MIOCAR.			1				1		
INSUF.CIRCOLATORIA						2		5	
IPERTENSIONE	1				3	3		10	1
IPERTENSIONE: PEGG.					1			1	
IPOPENSIONE				3	16	16		12	2
ISCHEMIA MIOCAR.	1				1				
POLSO DEBOLE					1				
TACHICARDIA				2	4	2		2	
TROMBOFLEBITE SUP. DEL BRACCIO		1							

In una review pubblicata recentemente (1) viene spiegato un nesso causale tra alcuni effetti indesiderati (di tipo emodinamico) e la tipologia della molecola. In particolare l'ipotensione e la sensazione di calore può essere legata all'osmolarità e al volume iniettato del mezzo di contrasto. Le molecole a bassa osmolarità presentano una minore incidenza di tali reazioni avverse ma non ne sono esenti; anche lo stato dell'eventuale malattia coronaria incide sul possibile sviluppo di effetti collaterali. Iopromide e iodixanolo inducono dilatazione in condizioni coronariche normali ma costrizione in condizioni di stenosi. Nello stesso articolo sono citati come possibili depressioni del nodo atrio-ventricolare, fibrillazione ventricolare e tachicardia. Tuttavia tali fenomeni il più delle volte comportano cambiamenti asintomatici dell'ECG, con un profilo più favorevole dei mezzi a bassa osmolarità.

Gli spunti di riflessione finale possono essere vari: se da una parte possono non stupire particolarmente effetti indesiderati cardiovascolari per quei farmaci diagnostici utilizzati nell'ambito cardiologico (per cui esiste una causalità) che vengono riportati nel foglietto illustrativo e reperibili in letteratura (ad esempio iomeprolo) qualche interrogativo suscita lo iopamidolo, utilizzato per indagini del tubo digerente e che non riporta in scheda tecnica nè controindicazioni nè reazioni avverse di tipo cardiovascolare. Oltretutto nel database è uno dei mezzi di contrasto con un più peggior profilo di tollerabilità cardiaca.

Bibliografia

(1) Drug Safety 2002; 25 (15): 1079-98



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nimesulide e sindrome di Stevens Johnson

In questo primo semestre sono pervenute al GIF quattro segnalazioni di sindrome di Stevens Johnson associate a FANS, tre attribuite alla nimesulide e una al piroxicam.

Nella tabella sottostante sono elencate le sindromi di Stevens Johnson da FANS presenti nel database GIF

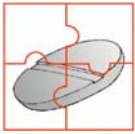
Principio attivo	N. segn.
acido acetilsalicilico (incl. combinazioni)	2
diclofenac	1
feprazone	1
flurbiprofene	2
ketoprofene	2
meloxicam	1
morniflumato	2
nabumetone	1
naproxene	1
nimesulide	8
oxaprozina	1
piroxicam	4
tenoxicam	1

La Sindrome di Steven-Johnson (SJS) ha una incidenza nella popolazione generale inferiore a 5 per milione di persone anno (1). La reazione è una reazione nota per i FANS anche se i dati in letteratura sono scarsi, soprattutto per la nimesulide.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (scheda tecnica) indica la SJS come un evento raro per la nimesulide.

Un recente studio (2) ha valutato il rischio di insorgenza di SJS e di necrolisi tossica epidermica in associazione all'uso di farmaci antinfiammatori nonsteroidi. Tale studio ha analizzato tre fonti di dati: uno studio caso-controllo internazionale sulle gravi reazioni dermatologiche in Germania, Italia, Francia e Portogallo, un registro della popolazione tedesca e il sistema della segnalazione spontanea della Food and Drug Administration (FDA). Da questo studio è emerso che i derivati ossicamici (piroxicam e tenoxicam) mostrano di aumentare il rischio di SJS e TEN (rischio relativo 34 IC95% 11-105) rispetto agli altri FANS. Se questi derivati inoltre vengono assunti per tempi protratti (più di 8 settimane) il rischio aumenta significativamente (RR=118). Per i FANS non ossicamici, solo il diclofenac (RR=4.1) e l'ibuprofene (RR=5.3) aumentano significativamente il rischio di insorgenza di SJS. Nello studio caso-controllo, infatti, c'è un solo caso in cui è coinvolta la nimesulide. Anche un altro studio conferma che l'acido acetilsalicilico e gli altri salicilati non aumentano il rischio di queste gravi reazioni dermatologiche (3).

Bibliografia



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

1. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, et al. A population-based study of Steven-Johnson syndrome: incidence and antecedent drug exposures. Arch Dermatol 1991; 127:831-838
2. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, et al. The risk of Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. J Rheumatol 2003, 30:2234-2240
3. Kaufman DW, Kelly JP. Acetylsalicylic acid and other salicylates in relation to Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Clin Pharmacol, 2000; 51:174-176

Cotrimossazolo e reazioni ematologiche

Nel corso di questo semestre sono pervenute al GIF 13 segnalazioni di ADR imputabili al cotrimossazolo, di queste più della metà sono rappresentate da reazioni ematologiche: 2 leucopenie, 1 porpora e 5 trombocitopenie.

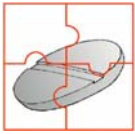
Nell'intero data-base vi sono 38 segnalazioni riportanti 48 reazioni ematologiche da cotrimossazolo, suddivise come riportato nella tabella sottostante:

Reazione	N° segnalazioni
AGRANULOCITOSI	1
ANEMIA	3
ANEMIA EMOLITICA	1
APLASIA MIDOLLARE	1
EOSINOFILIA	1
LEUCOPENIA	13
LINFOADENOPATIA CERVICALE	1
PANCITOPENIA	4
PORPORA	6
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	1
TROMBOCITOPENIA	16
TOTALE	48

Dall'analisi delle segnalazioni è emerso che il farmaco è stato somministrato per via endovenosa in un solo caso per il trattamento di una polmonite da *P. Carinii*. Nella maggior parte dei casi (13 su 35) il farmaco è invece stato somministrato per il trattamento di infezioni a carico del tratto urinario.

La scheda tecnica delle specialità medicinali a base di cotrimossazolo riporta tra gli effetti indesiderati discrasie ematiche quali: agranulocitosi, anemia aplastica, anemia megaloblastica, trombopenia, leucopenia, anemia emolitica, porpora, ipoprotrombinemia, metaemoglobinemia, alterazione del metabolismo dei folati.

In letteratura sono riportati vari case-reports in merito a discrasie ematiche occorse durante la terapia con cotrimossazolo verificatesi nella maggior parte dei casi a carico di bambini o di adulti affetti da HIV.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Lawson e Paice, in una review relativa alle ADR da cotrimossazolo, affermano che casi di tossicità grave sono rari, ma quando si verificano tra le reazioni più frequenti si annoverano trombocitopenia e leucopenia (1).

Da uno studio di Keisu et al., in cui sono state analizzate le segnalazioni di discrasie ematiche registrate in Svezia in 10 anni, è emerso che l'incidenza di suddette ADR è 5,3 per milione DDD, quindi l'incidenza complessiva di qualsiasi reazione ematologica correlata al cotrimossazolo sembra essere bassa; inoltre da questo studio è emerso che le reazioni gravi si manifestano più facilmente in pazienti anziani (2).

I dati indicano che il rischio di reazioni ematologiche anche se concreto è comunque abbastanza raro; tuttavia va prestata molta attenzione ai pazienti affetti da AIDS e va evitata la somministrazione del cotrimossazolo in pazienti che presentano carenza di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD) o acido folico (3).

Dall'analisi dei dati presenti nel data-base Analisi Qualitativa delle Prescrizioni Farmaceutiche (AQPF) del Friuli Venezia Giulia è emerso che solo lo 0.04% dei soggetti nel 2003 e 0.09% nel 1° semestre 2004 hanno assunto cotrimossazolo per via endovenosa.

Inoltre la maggior parte delle prescrizioni (57,6% nel 2003 e 59,9% nel 1° semestre 2004) sono state effettuate a pazienti di età compresa tra i 41 e gli 80 anni.

Dando uno sguardo ai consumi a livello nazionale (Fonte Progetto SFERA) si riscontra che negli ultimi 3 anni la spesa per cotrimossazolo è diminuita di oltre il 27%. Anche le prescrizioni si sono ridotte nel medesimo periodo, passando da 6,60 DDD per 1000 ab. residenti/die nel 2001 a 5,77 DDD per 1000 ab. residenti/die del 2003 (-12,6%). Inoltre valutando la tipologia della forma farmaceutica è risultato che solo una minima parte delle prescrizioni (0.20% nel 2001 e 2002 e 0.13% nel 2003) sono rappresentate da forme iniettabili, più spesso utilizzate in pazienti affetti da AIDS:

Bibliografia

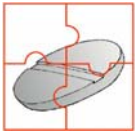
(1) Lawson DH, Paice BJ. Adverse reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 1982; Mar-Apr; 4(2):429-33

(2) Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J Intern Med* 1990. Oct; 228(4): 353-60

(3) Snipes CJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole – a review of use in children. *Ped Pharm* 1998. April 4(4)

Rofecoxib e reazioni cardiovascolari

L'azienda farmaceutica Merck ha annunciato il 30 settembre 2004 il ritiro volontario dalla commercializzazione a livello mondiale del Vioxx® (rofecoxib). La decisione dell'azienda, con decorrenza immediata, è stata presa a seguito dei risultati provenienti dallo studio clinico, randomizzato e controllato contro placebo, APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), della durata di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

tre anni, finalizzato a valutare l'efficacia del Vioxx, alla dose di 25 mg, nella prevenzione delle recidive dei polipi coloretali in pazienti con anamnesi positiva per adenoma coloretale.

L'arruolamento dei 2600 pazienti era iniziato nel 2000 e a partire dal diciottesimo mese di trattamento è stato riscontrato un aumento del rischio relativo di eventi cardiovascolari accertati non fatali, come attacco cardiaco e ictus, nei pazienti che assumevano Vioxx rispetto a quelli che assumevano placebo (45 nel gruppo rofecoxib e 25 nel gruppo placebo). Il tasso di eventi è risultato di circa 3/400 pazienti/anno per il placebo e di circa 6/400 pazienti/anno per i pazienti trattati con Vioxx, corrispondente ad un aumento assoluto del rischio di 3 casi aggiuntivi ogni 400 pazienti/anno di trattamento. Nessuna differenza tra i due bracci è stata invece osservata con riferimento agli eventi cardiovascolari fatali.

E' stato da più parti riportato che il maggior rischio di eventi cardiovascolari possa essere un effetto di classe, comune quindi anche agli altri coxibi (vedi anche FOCUS n. 39, Novembre 2004 disponibile su www.sfm.univr.it).

Uno studio condotto dalla Pfizer completato di recente, che ha incluso oltre 1500 pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico (CABG), ha evidenziato un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con Bextra (valdecoxib) rispetto a quelli trattati con placebo. Le reazioni cardiovascolari osservate comprendevano eventi tromboembolici quali l'infarto miocardico (attacco cardiaco), accidenti cerebrovascolari (stroke), trombosi venosa profonda (presenza di coaguli a livello delle gambe) ed embolia polmonare (presenza di coaguli a livello del polmone).

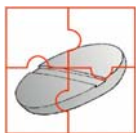
La stessa Pfizer il 17 dicembre 2004, ha pubblicamente annunciato l'interruzione, per motivi di sicurezza cardiovascolare, di uno studio clinico randomizzato per la valutazione dell'efficacia e sicurezza del celecoxib (400/800 mg/die) nel trattamento di pazienti affetti da poliposi adenomatosa sporadica del colon. Quest'ultima indicazione terapeutica non è al momento tra quelle autorizzate, nè in Italia nè altrove.

Il sospetto che questi farmaci fossero legati ad una maggiore cardiotossicità era noto da tempo, ma alla luce di questi recenti avvenimenti riportiamo la situazione dei coxibi nella nostra banca dati.

La tabella sottostante elenca il numero di segnalazioni da farmaci antiinfiammatori non steroidei presenti nella banca dati GIF con la percentuale di segnalazioni con effetti gastrointestinali, cardiovascolari e cutanee. In grassetto sono riportati i coxibi. Il rofecoxib ha la percentuale più alta di reazioni cardiovascolari, che rimane anche se consideriamo solo le reazioni gravi (13% contro il 6% del celecoxib e del etoricoxib).

La tabella successiva elenca le reazioni cardiovascolari segnalate per i coxibi, indicando in grassetto quelle considerate gravi dall'OMS.

La maggior parte delle reazioni gravi si riferiscono ad un aumento della pressione, ma sono presenti due infarti legati al rofecoxib e uno al celecoxib.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

	N. segn.	Gastrointestinali	Cardiovascolari	Cutanee
nimesulide	579	17%	4%	52%
acido acetilsalicilico	538	26%	4%	54%
diclofenac	461	27%	7%	44%
ketoprofene	425	20%	6%	60%
celecoxib	294	20%	12%	48%
acido acetilsali. comb.	284	28%	3%	58%
rofecoxib	274	32%	22%	20%
piroxicam	229	23%	5%	54%
ketorolac	162	35%	6%	25%
naproxene	158	21%	3%	55%
ibuprofene	154	10%	6%	64%
morniflumato/niflumico	111	19%	3%	53%
indometacina	69	17%	6%	20%
flurbiprofene	56	25%	4%	45%
meloxicam	47	23%	4%	36%
tenoxicam	40	33%	13%	33%
feprazone	38	8%	0%	79%
nabumetone	31	42%	10%	39%
etoricoxib	17	18%	18%	18%
aceclofenac	12	50%	8%	33%

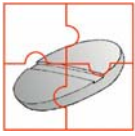
Reazioni cardiovascolari segnalate	celecoxib	etoricoxib	rofecoxib
ARITMIA			1
ARROSSAMENTO (FLUSHING)	1		1
ATTACCO ISCHEMICO TRANSITORIO			2
EDEMA DECLIVE	7	2	14
EMORRAGIA INTRACRANICA	1		
EXTRASISTOLI			1
INFARTO MIOCARDICO	1		2
INSUFFICIENZA CARDIACA	2		3
IPERTENSIONE	10	1	25
IPERTENSIONE: PEGGIORAMENTO	3		6
IPOENSIONE	3		
PALPITAZIONI	5		3
TACHICARDIA			8
TROMBOFLEBITE DELLA GAMBA	1		1
TROMBOFLEBITE PROFONDA			1
VASCULITE	2		1

Tiocolchicoside e shock anafilattico

Nel corso del 2004 è pervenuta una segnalazione di sospetto shock anafilattico da tiocolchicoside. In totale, la banca dati GIF contiene 2 segnalazioni di shock da questo farmaco su un totale di 78 segnalazioni. In entrambi i casi il farmaco era stato somministrato per via intramuscolare.

La scheda tecnica e Micromedex non riportano lo shock anafilattico tra le reazioni avverse conosciute della tiocolchicoside.

In letteratura è presente uno studio di tollerabilità della tiocolchicoside in associazione con antinfiammatori in somministrazione intramuscolare (1), ma



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

nelle segnalazioni pervenute il farmaco non era stato associato ad altre molecole.

- 1) Anacardio R, Perilli O, Pagnanelli F, Bartolini S, Gentile MM, Mazzeo P, Carlucci G. Physicochemical compatibility between thiocolchicoside injections (Miotens) and pharmaceutical products frequently used for combined therapy. *Farmaco*. 2002 Nov; 57(11):925-30.

Ticlopidina e clopidrogel: reazioni ematologiche ed epatiche

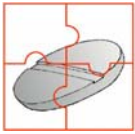
Ticlopidina

Nel primo semestre del 2004 sono pervenute al Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) 35 segnalazioni di sospette reazioni avverse da ticlopidina, 28 delle quali riportavano almeno una reazione ematologica (due ad esito fatale). Nel totale della banca dati le segnalazioni legate alla ticlopidina sono 432. Di queste 193 (44,6%) riporta reazioni ematologiche con 13 casi ad esito fatale.

La tabella sottostante elenca le reazioni ematologiche da ticlopidina nella banca dati GIF.

Reazione	n. segn.
AGRANULOCITOSI	28
ANEMIA	8
ANEMIA EMOLITICA	2
ANEMIA EMOLITICA CON TAD NEGATIVO	1
ANEMIA MEGALOBLASTICA	1
APLASIA MIDOLLARE	11
DEPRESSIONE MIDOLLARE	4
EMATOMA	6
EMORRAGIA NS	1
EPISTASSI	2
GRANULOCITOPENIA	40
LEUCOPENIA	59
LINFADENOPATIA	2
LINFANGITE	1
LINFOPENIA	1
MONOCITOSI	1
PANCITOPENIA	8
PATOLOGIA MIELOPROLIFERATIVA	1
PORPORA	7
PORPORA TROMBOCITOPENICA	7
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	12
SINDROME UREMICO-EMOLITICA	1
TROMBOCITOPENIA	32

L'elevato numero di gravi segnalazioni di reazioni avverse, in particolare ematologiche, da ticlopidina, anche confrontato con il minor numero di quelle da acido acetilsalicilico, che ha un volume di prescrizione 6 volte maggiore (nel



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

2003 l'acido acetilsalicilico come antiaggregante ha avuto un consumo di 24,7 DDD/1000 ab. Die contro 4,3 DDD/1999 ab. die della ticlopidina – dati OSMED, l'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2003), suggerisce l'opportunità di analizzare di nuovo il profilo di tollerabilità di tale farmaco.

La ticlopidina è un antiaggregante piastrinico, appartenente al gruppo delle tienopiridine, con meccanismo d'azione differente da quello dell'Acido Acetilsalicilico (ASA). La sua attività antiaggregante è infatti associata ad una inibizione del recettore piastrinico, attivato dall'ADP.

Il farmaco è entrato in commercio in Europa nel 1978 e nel tempo è andato definendosi il suo profilo di tollerabilità, al punto che l'individuazione di gravi effetti avversi ne ha progressivamente limitato l'utilizzo in numerosi paesi. Gli effetti avversi più comuni sono rappresentati da rash cutanei ed effetti gastrointestinali, tra cui nausea, dispepsia, vomito, anoressia, dolore epigastrico e diarrea. Gli effetti avversi più gravi sono quelli a carico del sangue e del fegato.

Sono state osservate e descritte diverse complicanze di carattere ematologico, quali neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, piastrinopenia, porpora trombotica trombocitopenica e trombocitopenia (1).

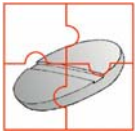
Tra i 188 casi di reazioni avverse a carico del sangue in corso di terapia con ticlopidina segnalate alla FDA, 36 (pari al 19%) hanno avuto esito fatale (2).

La neutropenia è l'effetto ematologico più comune, essenzialmente correlata all'inibizione dello sviluppo della serie mieloide. L'incidenza complessiva di neutropenia è del 2,4% e quella di neutropenia severa e agranulocitosi è dello 0,85% (1); essa si sviluppa generalmente tra la 2° e la 5° settimana di trattamento (3), sebbene in taluni casi possa insorgere con ritardo (4) ed anche dopo la sospensione del farmaco.

Per tali motivi, l'Azienda produttrice raccomanda nella scheda tecnica di eseguire un controllo della crasi ematica al momento di iniziare la terapia e di ripeterla ogni 2 settimane per i primi 3 mesi. La ticlopidina dovrebbe essere sospesa se la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1,2 \times 10^9/l$. Sebbene siano stati riportati alcuni casi di neutropenia fatali, tale reazione avversa è generalmente reversibile.

Sono stati riportati in letteratura anche rari casi di anemia aplastica (5), ma alcuni Autori ritengono che l'incidenza di tale reazione avversa possa essere sottostimata (6). Essa è caratterizzata da pancitopenia con marcata ipocellularità midollare, particolarmente della linea mieloide. In alcuni casi l'agranulocitosi e la trombocitopenia possono precedere lo sviluppo di anemia aplastica. E' opportuno sottolineare che tale reazione avversa può verificarsi anche dopo i 3 mesi previsti per il monitoraggio della crasi ematica.

Sono stati inoltre segnalati in letteratura numerosi casi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Uno studio condotto da Bennett ed al. (7) ne stima l'incidenza in 1 caso ogni 1600 pazienti trattati. Questa rara reazione avversa si osserva in genere dopo una breve esposizione al farmaco, ovvero dopo 3-8 settimane di trattamento. Le manifestazioni cliniche della PTT associata a



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ticlopidina sono generalmente non distinguibili da quelle della PTT idiopatica(8). La patogenesi di questa reazione è sconosciuta; nel sangue di un paziente sono stati identificati anticorpi anti-piastrine, suggerendo un possibile meccanismo immuno-mediato. L'esito della PTT da ticlopidina è in genere più favorevole di quello della PTT idiopatica, sebbene numerosi Autori abbiano riportati casi fatali (9, 10).

Vi sono segnalazioni di trombocitopenia isolata che può insorgere dopo 4 settimane o addirittura 5 anni dall'inizio della terapia (11, 12). Anche in questi casi, sono stati identificati anticorpi antiplastrine.

Sono stati descritti numerosi casi di epatotossicità da ticlopidina. Questa in genere si manifesta tra il 10° giorno e la 12° settimana dall'inizio del trattamento con ittero, in genere senza febbre, eosinofilia o dolore. I tests di laboratorio evidenziano un quadro di colestasi isolata o associata a danno epatocellulare. La risoluzione sia clinica che dei parametri di funzionalità epatica avviene in genere entro 1-11 mesi.

Nel database GIF 74 segnalazioni su 430 (17%) attribuite alla ticlopidina riportano reazioni epatiche (una ad esito fatale). Nella tabella sottostante sono riportate in dettaglio queste reazioni.

Reazione	N. segn.
BILIRUBINURIA	2
COLANGITE	1
COLECISTI: PATOLOGIE	1
DANNO EPATOCELLULARE	4
ENZIMI EPATICI: AUMENTO	15
EPATITE	14
EPATITE COLESTATICA	28
FUNZIONE EPATICA ALTERATA	7
GAMMA-GT: AUMENTO	4
ITTERO	6
SGPT: AUMENTO	1

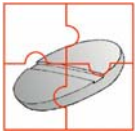
In Italia la rimborsabilità della ticlopidina è definita dalla Nota 9, di cui riportiamo il testo nella nuova revisione:

NOTA 9

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti indicazioni:

- *in associazione all'ASA a basse dosi, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent, per il mese successivo all'intervento;*
- *in alternativa all'ASA, in pazienti che non possano assumere ASA per pregresse manifestazioni da ipersensibilità, recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA o ulcera gastroduodenale;*
- *nel trattamento della trombosi della vena centrale della retina.*

Nei casi che non rispondono alle condizioni sopra citate la terapia di scelta è quella con ASA a basse dosi.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Sia nelle motivazioni della Nota che nella scheda tecnica dell'Azienda produttrice si sottolinea la necessità di sottoporre i pazienti trattati con ticlopidina ad un monitoraggio periodico emocromocitometrico.

Clopidogrel

La banca dati del GIF contiene 30 segnalazioni di reazioni avverse attribuite al clopidogrel (6 relative al primo semestre del 2004), di cui 18 (60%) riportano almeno una reazione ematologica (una ad esito fatale) e 2 (7%) almeno una reazione epatica.

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni ematologiche presenti nella banca dati GIF.

Reazione	N. segn.
AGRANULOCITOSI	2
ANEMIA	2
EMATOMA	2
EPISTASSI	1
GRANULOCITOPENIA	3
PORPORA	4
PORPORA TROMBOCITOPENICA	1
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	1
TROMBOCITOPENIA	4
TROMBOSI	1

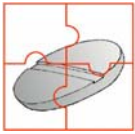
Il clopidogrel è un antiaggregante piastrinico tienopiridinico, con struttura chimica e meccanismo d'azione simili a quelli della ticlopidina.

Come riportato in scheda tecnica, il clopidogrel trova indicazione nella riduzione di eventi di origine aterosclerotica (infarto miocardico, ictus, morte per cause vascolari) nei pazienti con precedenti di malattia aterosclerotica sintomatica, definita da ictus ischemico (verificatosi da 7 giorni a meno di 6 mesi), infarto miocardico (verificatosi da pochi giorni a meno di 35 giorni) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.

Queste indicazioni si basano sui risultati dello studio CAPRIE (1996) (13) che ha confrontato la terapia con clopidogrel con quella con ASA.

Sul versante della tollerabilità, nel 2000 Bennett (14) ha descritto 20 casi di porpora trombotica trombocitopenica su un numero di assuntori di clopidogrel superiore ai 3 milioni, indicando una incidenza di 1 PTT ogni 15.000 pazienti trattati. Dallo studio effettuato è anche emerso che la PTT compare nelle prime 2 settimane di terapia con clopidogrel, quindi in un tempo di esposizione al farmaco inferiore rispetto a quello della ticlopidina.

Nel 2001 è stato condotto un altro studio in doppio cieco, randomizzato (CURE) (15) su pazienti con sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST. I pazienti inclusi nello studio erano tutti già in terapia con ASA, per cui lo studio CURE ha portato a valutare la possibile utilità clinica dell'associazione ASA-clopidogrel rispetto ad ASA-placebo.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Per ciò che riguarda gli effetti indesiderati, l'aggiunta di clopidogrel al trattamento con ASA ha aumentato in modo significativo l'incidenza di sanguinamenti maggiori (dal 2.7% al 3.7%) e di sanguinamenti minori (dal 2.4% al 5.1%).

Lo studio CURE quindi non ha definitivamente chiarito i dubbi sul clopidogrel in quanto ha da un lato sottolineato una maggiore efficacia del farmaco nel ridurre il rischio d'infarto, ma nel contempo ha indicato un aumento del rischio di emorragia.

In seguito a questo studio ed alla conseguente autorizzazione da parte dell'EMA, in Italia è stata concessa la rimborsabilità del clopidogrel, nei limiti attualmente definiti dalla Nota 9/bis, di cui si riporta il testo:

NOTA 9/bis

La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi, prolungabile fino a 12 mesi, dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con:

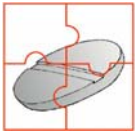
- sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto S-T (angina instabile o infarto del miocardio senza onda q) in associazione con ASA a basse dosi.

La prescrizione di clopidogrel non è rimborsata per altre indicazioni autorizzate.

Per ciò che riguarda gli eventi avversi in corso di terapia con clopidogrel, bisogna sottolineare che gli studi citati sono per lo più stati volti ad appurare l'ambito di maggior utilità terapeutica del farmaco. Dopo lo studio di Bennett del 2000, nel 2004 è stata pubblicata una analisi sui rischi di emorragia e disordini ematologici in pazienti che utilizzavano il clopidogrel, ricavata dai dati della farmacovigilanza australiana(16).

	Clopidogrel	Ticlopidina
Neutropenia	14	26
Agranulocitosi	4	22
Altra leucopenia	4	6
Trombocitopenia	42	19
Porpora trombocitopenica	4	5
Pancitopenia	1	2
Anemia	19	4
Segnalazioni totali	460	181
Prescrizioni totali (milioni)	4.0	0.16

Come si può vedere nella tabella, le segnalazioni di eventi di leucopenie ed agranulocitosi da clopidogrel sono più rare. Anche le alterazioni della coagulazioni (piastrinopenia e PTT) sembrerebbero più rare visto il basso numero di prescrizioni della ticlopidina.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

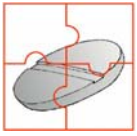
Va sottolineato che il clopidogrel è utilizzato da molto meno tempo (1997) rispetto alla ticlopidina e su un numero molto minore di pazienti; la frequenza di eventi avversi rari non è stimata con precisione e quindi il suo profilo di tollerabilità non è ancora del tutto ben definito.

In letteratura sono presenti 6 studi clinici randomizzati di confronto tra ticlopidina e clopidogrel: i risultati non sono univoci e necessitano di ulteriori studi. (17,18,19,20,21,22)

In considerazione dei dati sopra riportati, che evidenziano la presenza di gravi reazioni ematologiche in seguito all'utilizzo di clopidogrel ed alla luce della sua recente rimborsabilità in SSN, che consente ragionevolmente di prevedere un suo progressivo incremento d'uso, riteniamo opportuno sottolineare la necessità di monitorare con attenzione le reazioni avverse da clopidogrel, per definire con maggiore precisione il suo profilo di tollerabilità ed efficacia.

Bibliografia

1. Love BB, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. *Drug Saf* 1998; 19: 89.
2. Wysowski DK, Bacsanyi J. Blood dyscrasias and haematologic reactions in ticlopidine users. *JAMA* 1996; 276: 952.
3. Haushofer A, Halbmayer WH, Pradar H. Neutropenia with ticlopidine plus aspirin. *Lancet* 1997; 349: 474.
4. Farver DK, Hansen LA. Delayed neutropenia with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1344.
5. Elias M, Reichman N, Flatau E. Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy. *Am J Hematol* 1993; 44: 289.
6. Lesesve JF, Callat MP, Lenormand B et al. Hematological toxicity of ticlopidine. *Am J Hematol* 1994; 28: 1169.
7. Bennet CL, Kiss JE, Weinberg PD et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet* 1998; 352: 1036.
8. Muszkat M, Shapira MY, Svirid S et al. Ticlopidine induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1352.
9. Ellie E, Durien C, Besse P et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Stroke* 1992; 23: 922.
10. Kupper Y, Tessler S. Ticlopidine and Thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1997; 337: 1245.
11. Class FHJ, De Fraiture WH, Meyboom RHB. Thrombocytopenia due to antibodies associated to ticlopidine. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26: 323.
12. Takishita S, Kawazoe N, Yoshida T et al. Ticlopidine and thrombocytopenia. *New Engl J Med* 1990; 323: 1487.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
14. Bennett CL, et al. Thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *New Engl J Med* 2000; 352: 1773-1776



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

15. "The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation" *N Engl J Med* 2001;345: 494-502.
16. "Clopidogrel-haemorrhage and haematological disorders" *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin* 2004; 23 (4)
17. Bertrand ME et al: "Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)" *Circulation* 2000 Aug 8;102(6):624-9
18. "Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after coronary stent implantation: 1 and 6-month follow up" *J Med Assoc Thai* Dec;84(12):1701-7
19. Atmaca Y et al: "Comparison of clopidogrel versus ticlopidine for prevention of minor myocardial injury after coronary stenting" *Int J Cardiol* 2003 Feb;87(2-3):143-9
20. Mueller C et al: "A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stent" *J Am Coll Cardiol* 2003 Mar 19;41(6):969-73
21. Juergens CP et al: "A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after coronary artery stent" *Am J Heart J* 2004 Apr;147(4):E15
22. Mueller C et al: "A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stent" *Circulation* 2000 Feb 15;101(6):590-3.

"Farmacologia e terapia di Avery" 4° ed. italiana

Dukes, Aronson: *Meyler's side effects of drugs*. 14° ed. Elsevier, 2000

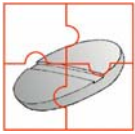
"Le basi farmacologiche della terapia" Goodman e Gilman 10° ed. italiana

Vaccino morbillo-parotite-rosolia e reazioni allergiche

In questo semestre sono pervenute al GIF due segnalazioni di shock anafilattico in seguito a vaccinazione morbillo-parotite-rosolia, una legata alla specialità Morupar e l'altra alla specialità Priorix.

In Brasile è stata recentemente rimossa dal mercato la specialità medicinale Morupar in seguito alla segnalazione di 120 casi di reazioni immediate di sospetta natura allergica con 5 casi di shock anafilattico. La specialità Morupar è in vendita tra i paesi europei solo in Italia.

La tabella sottostante elenca le reazioni allergiche immediate in seguito a vaccinazione morbillo-parotite-rosolia presenti nella banca dati GIF. Le reazioni allergiche sono state suddivise sulla base delle reazioni segnalate in tre gruppi: shock anafilattico, reazione anafilattica e reazione allergica cutanea.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

	MMR II	MORUPAR	PRIORIX
ALLERGIA CUTANEA	35	39	25
REAZIONE ANAFILATTICA	7	17	2
SHOCK ANAFILATTICO		2	1
	42	58	28

Gran parte delle segnalazioni relative alla specialità MMR II si riferiscono a questo primo semestre 2004 e provengono da un unico distretto sanitario della Lombardia, compilate da un unico segnalatore e legate ad un singolo lotto.

Diversa è invece la situazione del Morupar, che ha un alto numero di reazioni anafilattiche. L'analisi dei consumi del Veneto ha evidenziato come il Priorix abbia consumi quattro volte superiori rispetto al Morupar.

Sembra quindi che il Morupar abbia proprietà allergeniche superiori, probabilmente legate a qualche componente del vaccino (es. uovo e caseina).