

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Resoconto semestrale sulla segnalazione spontanea

Primo semestre 2005

In questo documento vengono analizzate le segnalazioni pervenute nel corso del 2005 nelle regioni aderenti al GIF.

L'analisi è stata fatta sulle segnalazioni provenienti da 5 regioni (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Sicilia e Veneto) e dalla Provincia Autonoma di Trento.

Di seguito sono riassunte le caratteristiche attuali della banca dati GIF.

Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:

1988 Veneto e Provincia Autonoma di Trento

1993 Lombardia

2000 Emilia-Romagna

1996 Sicilia

2003 Friuli Venezia Giulia

Numero totale di report nel database: 37.906

Numero di segnalazioni compilate nel 2005: 2.035

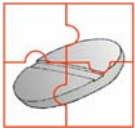
Tasso di segnalazione complessivo per il 2004:

171 segnalazioni per milione di abitanti

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

Figura 1. Flusso delle schede nelle regioni del GIF





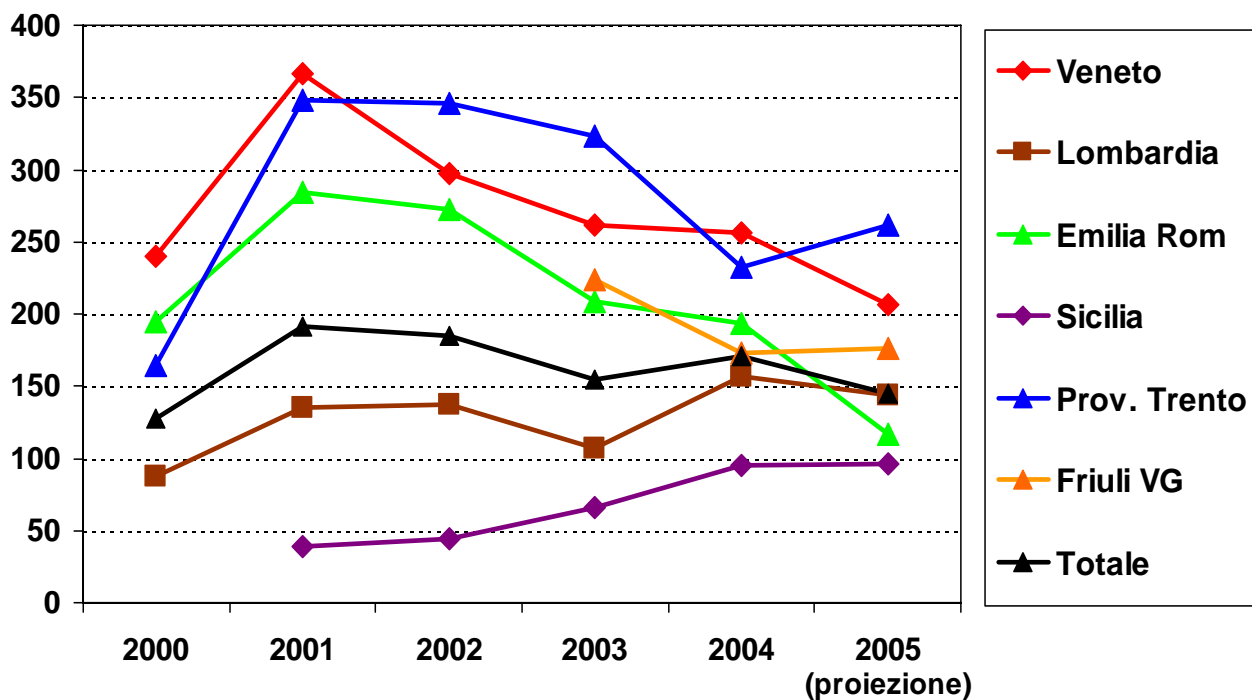
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Rispetto alla precedente analisi sono state aggiunte in questo periodo 2.152 segnalazioni, alcune compilate l'anno precedente. Attualmente il database contiene 2.035 segnalazioni riferite al 2005.

La figura 1 mostra il tasso di segnalazione nelle regioni del GIF. Il tasso di segnalazione globale del GIF, se valutiamo la proiezione dei primi 6 mesi, cala del 15%. Il calo è evidente in Emilia Romagna e in Veneto, mentre Lombardia, Friuli Venezia Giulia e Sicilia sembrano mantenere il tasso dello scorso anno. In aumento il tasso della Provincia Autonoma di Trento. Questa proiezione dovrà comunque essere verificata analizzando i dati del secondo semestre.

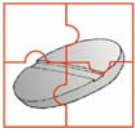
Figura 1. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF. Il dato del 2005 è una proiezione dei primi 6 mesi dell'anno.



Certamente in diminuzione sono le segnalazioni da vaccino dopo il forte aumento dell'anno scorso (+75%). Avevamo già commentato questo aumento, dicendo che era attribuibile in gran parte alla rilevazione di segnalazioni che non passavano dai Responsabili di farmacovigilanza delle ASL. Vi era comunque stato uno stimolo alla segnalazione di queste reazioni dato dalla introduzione delle linee guida e dalla nuova scheda di segnalazione unica. Queste novità avevano portato ad una maggiore attenzione al problema delle reazioni avverse da parte dei Distretti Sanitari.

Il dato del 2005 mostra nel GIF una diminuzione del 15% del numero delle segnalazioni da vaccino rispetto al 2004 (figura 2), diminuzione che ricalca quella osservata se consideriamo solo gli altri farmaci (-14%).

Ricordiamo peraltro che il dato è una proiezione e che quindi bisognerà rivalutare la situazione con i dati del secondo semestre.

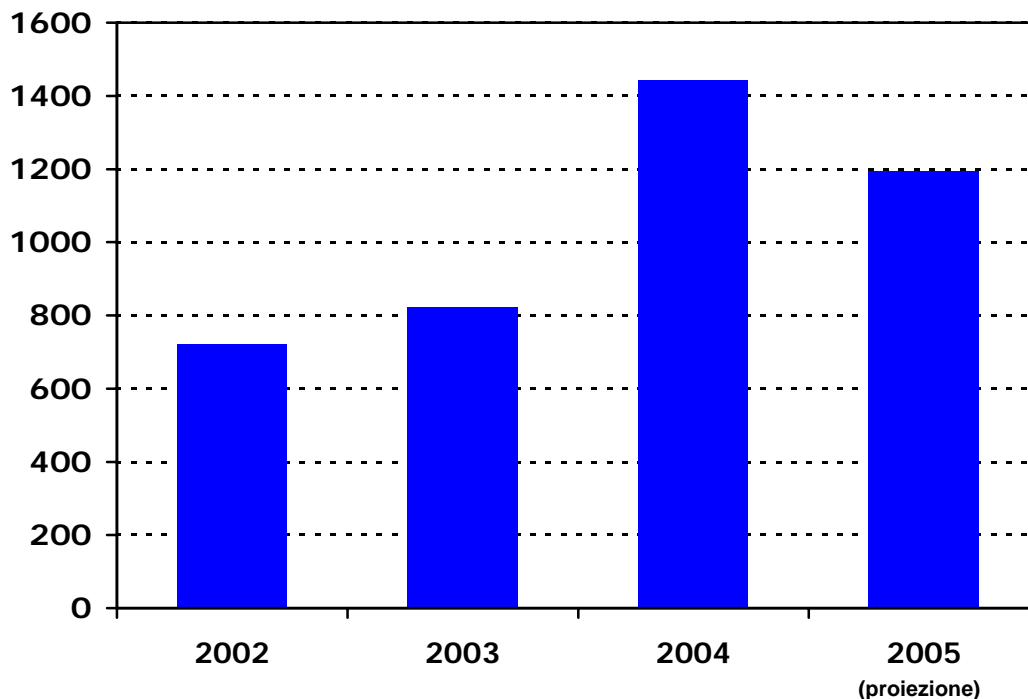


GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La variazione nel flusso è stata però ormai recepita e tutte le segnalazioni da vaccini passano ora dai responsabili di Farmacovigilanza delle ASL.

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

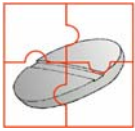


Il calo progressivo del tasso di segnalazione (in costante diminuzione dal 2001 se escludiamo i vaccini) non può che essere preoccupante.

Per poter essere utile nell'identificazione di problemi un sistema di farmacovigilanza ha bisogno di un adeguato numero di segnalazioni, altrimenti i segnali che vengono evidenziati rischiano di essere inattendibili. Bisogna quindi impegnarsi per stimolare i segnalatori, e speriamo che anche la diffusione di questi dati possa contribuire in tal senso.

I segnali del primo semestre 2005

Il database del GIF viene analizzato ogni 6 mesi alla ricerca di possibili "segnali". L'analisi comprende sia una valutazione caso per caso (case-by-case assessment) sia con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR= Proportional Reporting Ratio, per approfondire vedi anche i rapporti precedenti del GIF o Hauben et al, The role of data mining in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf 2005; 4(5):929-48).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Non tutte le coppie farmaco-reazione avversa selezionate nell'analisi dei segnali corrispondono alla classica definizione di segnale (reazione non nota in precedenza). Alcune rappresentano associazioni farmaco-evento già identificate da altri sistemi di farmacovigilanza. Tuttavia queste pur "note" reazioni sono probabilmente poco conosciute dai medici e, talvolta, evidenziano situazioni dove un uso più razionale dei farmaci potrebbe limitarne la comparsa.

I segnali evidenziati in questo primo semestre 2005 includono:

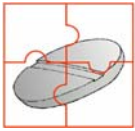
- **Acido niflumico e porpora allergica**
- **Atorvastatina e glicosuria**
- **Betabloccanti e depressione (e altre reazioni psichiatriche)**
- **Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola**
- **Bupivacaina e inefficacia del farmaco**
- **Cabergolina, pergolide e valvulopatia cardiaca**
- **Ciprofloxacina e infarto cerebrale**
- **Drospirenone/etinilestradiolo e gravidanza indesiderata**
- **Enfuvirtide e shock anafilattico**
- **FANS e amenorrea**
- **Fluorochinoloni e shock anafilattico**
- **Infliximab e carcinoma del tratto GI**
- **Statine e reazioni psichiatriche**

Acido niflumico e porpora allergica

Nel corso di questo semestre è pervenuta una segnalazione di porpora di Schonlein Henoch da acido niflumico. Il database contiene 5 segnalazioni di porpora vascolitica attribuite a questo farmaco (o al morniflumato), elencate nella tabella sottostante.

Principio attivo	ADR	Età	Motivo d'uso
acido niflumico	PORPORA	3	TOSSE ED ADENITE LATEROCERVICALE
acido niflumico	PORPORA DI SCHONLEIN-HENOCH	7	FLOGOSI ALTE VIE RESPIRATORIE
morniflumato	PORPORA AD ELEMENTI FIGURATI LOCALIZZATI AL TRONCO E ADDOME	92	FARINGITE
morniflumato	PORPORA VASCOLITICA AGLI ARTI INFERIORI	42	VIROSI
morniflumato	VASCULITE TOSSICO-ALLERGICA	42	INFLUENZA

La porpora di Schonlein-Henoch è la vasculite sistemica più comune in età pediatrica. Si caratterizza per una porpora palpabile localizzata prevalentemente ai glutei e agli arti inferiori, frequentemente accompagnata da artralgia/artrite e dolore addominale. La prognosi è condizionata dal possibile interessamento renale, la cui frequenza varia dal 30 al 90% nelle



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

diverse casistiche a seconda dei criteri di diagnosi e di selezione. La maggior parte dei casi sono lievi e autolimitanti con presenza solo di microematuria e minima proteinuria. Le condizioni cliniche al momento della presentazione correlano con la prognosi. I bambini che hanno solo ematuria o proteinuria lieve (<1gr/24) presentano un esito favorevole nella maggioranza dei casi (dal sito www.medicoebambino.com).

Queste reazioni sono elencate nel foglietto illustrativo di questi farmaci. Come si vede dalla tabella però le segnalazioni si riferiscono in due casi a bambini (3 e 7 anni) per trattare comuni patologie. In questi casi l'uso dell'acido niflumico non porta a vantaggi rispetto a quelli che sono considerati i FANS di prima scelta in pediatria (paracetamolo o ibuprofene).

Atorvastatina e glicosuria

In questo semestre è pervenuta una segnalazione di glicosuria da atorvastatina (3 nell'intero database). Tale reazione non rientra tra gli effetti collaterali associati all'uso di atorvastatina, tuttavia sono riportati casi non comuni (>1/1000 - <1/100) di iperglicemia e pancreatite.

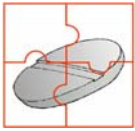
Recentemente Ohmura et al. hanno riportato il caso di un uomo di 48 anni in cui la somministrazione di atorvastatina prima, e di pravastatina poi, potrebbe aver determinato l'insorgenza di diabete.

A tale paziente, dopo 4 mesi di trattamento con atorvastatina 10 mg/die, fu diagnosticato il diabete mellito. Inizialmente il diabete fu trattato con la sola dieta, che tuttavia si rivelò inefficace, quindi venne iniziata una terapia insulinica e contemporaneamente fu interrotta la somministrazione di atorvastatina. Dopo 12 settimane dalla sospensione dell'atorvastatina il paziente era quasi completamente guarito dal diabete mellito tant'è che fu interrotta la somministrazione di insulina.

Nei 3 mesi successivi la glicemia fu controllata efficacemente tramite la sola dieta, tuttavia permaneva ancora il problema dell'ipercolesterolemia, quindi fu iniziato un trattamento a base di pravastatina (20 mg/die). Nel giro di qualche mese ci fu un nuovo peggioramento del diabete (1).

Quanto descritto da Ohmura et al. è supportato da altri studi. Lo studio multicentrico randomizzato controllato ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm) ha evidenziato che la percentuale di soggetti che, nel corso dello studio, aveva sviluppato il diabete era leggermente più elevata nel gruppo trattato con atorvastatina rispetto al gruppo non trattato, anche se la differenza non era statisticamente significativa (3,0% vs 2,6%) (2).

Inoltre alcuni dati sperimentali suggeriscono che le statine potrebbero peggiorare la secrezione di insulina e la reattività all'insulina. Infatti Yada et al. hanno scoperto che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono inibire la secrezione di insulina, tramite il blocco dei canali del calcio L-type nelle cellule β del pancreas di ratto (3).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Considerando quindi l'ampia prescrizione delle statine e il fatto che spesso questa categoria di farmaci è somministrata a pazienti diabetici, forse è utile per i medici sapere che ci potrebbe essere questa correlazione tra la somministrazione di statine e l'insorgenza e/o il peggioramento del diabete mellito.

Bibliografia

1. Ohmura C, Watada H, Hirose T Tanaka Y nad Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. Endocrine Journal 2005, 52(3):369-372.
2. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Sacndinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. April 2003;361:1149-1158.
3. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inibition by simvastain, but no pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channel in rat islet β -cells. Br J Pharmacol. 1999;126:1205-1213.e

Betabloccanti e depressione (e altre reazioni psichiatriche)

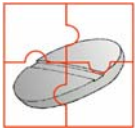
Nel database del GIF sono ormai numerose le segnalazione che correlano la classe dei beta bloccanti a reazioni di tipo psichiatrico (vedi la tabella sottostante).

	ateno	bisopro	carvedi	metopro	nebivo	propra	timo
AGITAZIONE					2		1
ALLUCINAZIONE	3	1		1		1	
AMNESIA				1			
ANSIA					1		
CONFUSIONE	2		1				
DEPRESSIONE		1	3		1	1	
IMPOTENZA	3	1		2	4		
INSONNIA		1	1	1		1	
LIBIDO: RIDUZIONE				1	1		
NERVOSISMO						1	
PARONIRIA	1		1	1	2		
SONNOLENZA	2	1			2		

In particolare molto frequenti risultano essere reazioni come depressione ed allucinazioni.

Molte fonti si trovano a sostegno di questa associazione, in particolare nella banca dati MicroMedex si trovano numerose segnalazioni:

- propranololo: viene segnalata la possibilità che dia depressione a vari stadi, a seconda del dosaggio assunto. I sintomi si risolvono sospendendo o



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

diminuendo il dosaggio. Si sottolinea il fatto che pazienti con malattie psichiatriche recenti possono essere predisposti. Sono segnalati inoltre problemi di tipo psicotico come paranoia, allucinazioni e disturbi del sonno;

- nebivololo: sono citati problemi come sonnolenza/ insonnia e agitazione;
- metoprololo: la depressione è riportata nel 5% dei pazienti trattati con questo farmaco; mentre sono segnalati come case-report anche disturbi del sonno ed incubi;
- bisoprololo: circa il 2% dei pazienti in terapia riporta problemi a livello del SNC come ansia, stanchezza e mal di testa. Problemi correlati al sonno ed incubi sono riportati in una percentuale dall'8 al 10% dei pazienti che assumono questo farmaco;
- atenololo: sono riportati eventi quali agitazione, allucinazioni, comportamento violento e confusione;
- timololo: in seguito alla somministrazione oftalmica sono riportati depressione, confusione, sonnolenza, allucinazione e psicosi.

I dati trovati in questa banca dati confermano le segnalazioni presenti nel database del GIF, tuttavia andando a ricercare sulla letteratura internazionale si trovano pareri discordi.

Infatti vari articoli cercano di verificare l'ipotesi di questa associazione, ma alla fine la conclusione recita che la correlazione non è dimostrata per la presenza di variabili confondenti (1).

I risultati di un altro studio che ha coinvolto 4000 pazienti con ipertensione dimostra che l'incidenza di depressione in pazienti in terapia con beta bloccanti non è maggiore dell'incidenza in persone che assumono calcio antagonisti, diuretici e ACE inibitori (2).

E' auspicabile una maggiore attenzione a questi fenomeni legati a questa classe terapeutica ed una maggiore sensibilità alla segnalazione spontanea.

Bibliografia

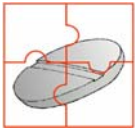
1. Micromedex versione on-line – ultimo accesso 29/11/05;
2. JAMA 1992; 267: 1783-1787
3. J Clin Epidemiol 1996 Jul; 49 (7): 809-815

Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola

La banca dati GIF contiene 32 segnalazioni di osteonecrosi o osteomielite o osteite da bifosfonati elencate nella tabella sottostante, attribuite all'acido zoledronico e all'acido pamidronico.

Principio attivo	osteite	osteomielite	osteonecrosi
acido pamidronico	2	3	1
acido zoledronico		2	13
acido pamidronico + acido zoledronico		2	9

L'associazione è stata riportata nel precedente rapporto. Un aggiornamento dei dati riportati in letteratura rivela che al sistema di Farmacovigilanza australiano



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

sono pervenute di recente 13 segnalazioni di osteonecrosi della mandibola associate all'uso di bifosfonati (1). Nell'articolo di Durie (2), invece, vengono descritti i risultati di un'indagine condotta nel 2004 da parte dell'International Myeloma Foundation allo scopo di individuare i fattori di rischio per la comparsa di osteonecrosi della mandibola. Tra i 1203 partecipanti allo studio, 904 erano affetti da mieloma e 299 da cancro della mammella. In totale, 152 pazienti avevano sviluppato osteonecrosi o un quadro clinico "di sospetta" osteonecrosi. L'analisi dell'incidenza cumulativa dell'osteonecrosi della mandibola tra i pazienti in terapia con acido zoledronico o pamidronico rivelava che, a 36 mesi di trattamento, l'osteonecrosi si era sviluppata nel 10% dei pazienti in trattamento con acido zoledronico e nel 4% dei pazienti che assumevano acido pamidronico.

La più precoce comparsa di osteonecrosi della mandibola tra i pazienti in terapia con acido zoledronico sembra ben riprodurre l'incremento dell'incidenza di osteonecrosi nei primi 36 dalla commercializzazione del farmaco da parte della Food and Drug Administration nel 2001.

Bibliografia

1. Purcell PM and Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Med J Aust 2005; 182 (8): 417-8.
2. Durie BG, Katx M, Crowley J. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. NEJM 2005; 353:99-102.

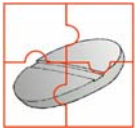
Bupivacaina e inefficacia del farmaco

Nel corso del primo semestre 2005 sono pervenute al GIF 9 segnalazioni di medicina inefficace relativamente al principio attivo bupivacaina (tredici segnalazioni nel totale della banca dati).

La bupivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata d'azione. L'anestesia indotta dalla bupivacaina dura, a seconda delle condizioni d'impiego, da 4 a 20 ore. Al termine dell'anestesia vera e propria, perdura a lungo una diminuzione della sensibilità dolorifica che consente di ridurre sensibilmente, nelle 24 ore successive, la somministrazione di analgesici.

Il meccanismo d'azione della bupivacaina, come per gli altri anestetici locali, prevede il blocco, transitorio e reversibile, della conduzione nervosa, modificando la propagazione del potenziale d'azione a livello dell'assone. La bupivacaina può essere impiegata in vari tipi di anestesia periferica: infiltrazione locale, tronculare, loco-regionale, blocco simpatico, peridurale sacrale, spinale subaracnoidea.

Delle segnalazioni giunte al GIF, 8 provengono dalla medesima regione, il Friuli Venezia Giulia, e appartengono anche allo stesso lotto. In 7 casi l'anestesia era di tipo subaracnoideo, mentre le indicazioni per le quali si era resa necessaria erano varie: artroprotesi al ginocchio, parto cesareo, ernia inguinale, ecc. Questo farebbe presupporre un difetto di fabbricazione del lotto, tuttavia è



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

bene considerare che in letteratura sono riportati alcuni casi di mancata anestesia dopo somministrazione di bupivacaina.

Nel 1988 il Dipartimento di anesthesiologia dell'Oden University Hospital in Danimarca aveva confrontato l'efficacia dell'anestesia a seguito di somministrazione di bupivacaina per via epidurale o subaracnoidea in caso di taglio cesareo. Da tale studio era emerso che entrambe le tecniche avevano determinato una buona analgesia durante l'intervento tranne che per 4 pazienti. In 3 donne del gruppo sottoposto ad anestesia spinale e in una del gruppo con somministrazione epidurale di bupivacaina non era stato raggiunto un livello adeguato di analgesia prima dell'intervento (1).

Un case-report del 2002 riporta un fallimento ripetuto di analgesia epidurale riscontrato in una donna di 44 anni, che era stata sottoposta a un intervento all'intestino. Dopo aver escluso un malfunzionamento o un inserimento non corretto del catetere epidurale, attraverso una risonanza magnetica, è stata diagnosticata alla paziente una lipomatosi epidurale asintomatica, che gli autori ritengono potrebbe essere associata al fallimento della terapia (2).

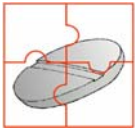
Per quanto riguarda la bupivacaina iperbarica, ovvero preparazioni in cui il peso specifico della soluzione di bupivacaina è aumentato tramite l'aggiunta di glucosio, la causa di un eventuale inefficacia del farmaco può essere ricercata in altri fattori.

In uno studio nel quale veniva esaminata l'efficacia della bupivacaina intratecale in infusione continua, Eric Buchser e colleghi avevano osservato una risposta al farmaco del tipo "tutto o nulla". Tuttavia l'aggiunta di piccole dosi di farmaco in bolo durante l'infusione continua determinava un notevole controllo del dolore. Questo ha fatto ipotizzare, che nel caso di soluzioni iperbariche, la velocità di somministrazione del farmaco possa rappresentare un fattore determinante per l'analgesia (3). Inoltre c'è da considerare, nel caso di soluzioni iperbariche, anche l'influenza della forza di gravità sulla distribuzione, che potrebbe accentuare i rischi di fallimento dell'anestesia spinale, ovvero di un blocco inadeguato rispetto alle esigenze chirurgiche.

Infine va sottolineato che la monografia della bupivacaina iniettabile riporta che "sebbene le soluzioni allo 0,25 % e allo 0,5% producano un adeguato blocco sensoriale, non determinano un rilassamento muscolare completo [...], tuttavia dosi ripetute aumentano il grado del blocco motore" (4).

Bibliografia

1. Helbo-Hansen S, Bang U, Garcia RS. Subaracnoid versus epidural bupivacaine 0.5% for caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand. 1988 Aug;32(6):473-6.
2. Lang SA, Korzeniewski P, Buie D, DuPlessis S, Paterson K, Morris G. Repeated failure of epidural analgesia: an association with epidural fat? Reg Anesth Pain Med. 2002 Sep-Oct;27(5):494-500.
3. Eric Buchser et al. Efficacy of intrathecal bupivacaine: how important is the flow rate? Pain Medicine 2004 Sep;5(3):248.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

4. Monograph – Bupivacaine Hydrochloride. www.medscape.com/druginfo (accesso al 23/11/2005).

Cabergolina, pergolide e valvulopatia cardiaca

In questo semestre sono giunte molte segnalazioni di reazioni cardiache da pergolide e cabergolina. La tabella sottostante mostra l'attuale situazione di queste reazioni nella banca dati GIF.

Tra queste reazioni molte sono segnalazioni di insufficienza valvolare.

Principio attivo	reazione	N. segn
cabergolina	EDEMA DECLIVE	1
cabergolina	FIBROSI ENDOCARDICA	1
cabergolina	INSUFFICIENZA CARDIACA	1
cabergolina	INSUFFICIENZA MITRALICA	7
cabergolina	IPERTENSIONE	1
cabergolina	IPOPOTENSIONE	2
cabergolina	PERICARDITE	1
cabergolina	VALVOLA AORTICA: INSUFFICIENZA	6
pergolide	FIBROSI ENDOCARDICA	1
pergolide	INSUFFICIENZA MITRALICA	1
pergolide	PERICARDITE	1
pergolide	VALVOLA AORTICA: INSUFFICIENZA	2

La pergolide e la cabergolina sono agonisti dopaminergici derivati dell'ergot indicati per il trattamento dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson in monoterapia o in aggiunta alla levodopa/carbidopa.

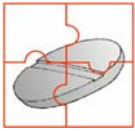
Negli ultimi 15 anni si stima che circa 1,7 milioni di pazienti affetti dalla malattia di Parkinson sono stati trattati, in particolare con la pergolide.

Tra gli effetti avversi di tali farmaci sono comprese le reazioni fibrotiche di tipo retroperitoneale, pleurica e pericardica che rappresentano eventi avversi molto rari ma ben noti.

Negli ultimi tempi hanno destato particolare attenzione le reazioni fibrotiche a carico delle valvole cardiache (aortica, mitralica e tricuspide).

Anche se i meccanismi che conducono alla fibrosi valvolare sono sconosciuti e, a tale proposito esistono in letteratura pareri contrastanti, è stato ipotizzato che queste reazioni possano essere un effetto di classe, attribuendo la lesione fibrotica agli elevati livelli di serotonina e all'interazione con il recettore per la serotonina 5-HT_{2B}, particolarmente espressi nei fibroblasti a livello valvolare. L'esame istologico delle valvole ha dimostrato la presenza di lesioni simili a quelle descritte nei tumori carcinoidi e riportate anche con l'uso di metisergide, ergotamina e soppressori dell'appetito come la fenfluramina e la desfenfluramina (molecole non più in commercio).

Sulla base del numero di segnalazioni post-marketing e dei dati provenienti dalle pubblicazioni scientifiche più recenti, è stato individuato che le



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

valvulopatie si sviluppano con maggiore frequenza durante la terapia con pergolide, anche se l'incidenza di queste reazioni non è nota.

Un dosaggio quotidiano elevato e/o un'esposizione prolungata aumenta il rischio di danno valvolare, in ogni caso la posologia quotidiana non deve essere superiore a 5 mg.

I sintomi di una valvulopatia cardiaca possono variare in base alla valvola danneggiata e alla severità della lesione fibrotica. Nella maggior parte dei casi il danno valvolare non comporta la manifestazione di nessun sintomo specifico (casi asintomatici), in quanto il cuore si adatta ad un aumento di carico di lavoro. In altri casi, i sintomi possono comparire improvvisamente o protrarsi per un lungo periodo di tempo; una diagnosi precoce può servire ad evitare l'intervento chirurgico necessario per la sostituzione valvolare.

I medici prima di prescrivere la pergolide dovrebbero seguire alcuni accorgimenti al fine di garantire la sicurezza dei pazienti:

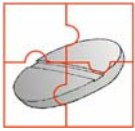
- prima di iniziare il trattamento i pazienti devono essere avvisati del rischio di valvulopatia;
- dovrebbero effettuare un esame globale cardiovascolare, se è necessario bisogna effettuare un controllo clinico appropriato, in particolare un'ecocardiografia è indicata al fine di rilevare lo sviluppo di un danno valvolare o di una fibrosi;
- effettuare dei controlli periodici, la frequenza dovrà essere determinata singolarmente per ogni paziente, in funzione dei segni e dei sintomi di valvulopatia e di fibrosi;
- se viene diagnosticata una valvulopatia, bisogna sospendere la terapia con pergolide, evitando la brusca sospensione poiché potrebbe causare allucinazioni, sindrome confusionale ed è quindi consigliato ridurre progressivamente il dosaggio del farmaco.

Anche la cabergolina è un derivato dell'ergot. Attualmente, nella banca dati MicroMedex e nella stessa scheda tecnica del farmaco non sono riportate segnalazioni associate a valvulopatia, né esistono casi pubblicati in letteratura ad eccezione della recentissima segnalazione di un case report di un paziente di 74 anni che in seguito all'assunzione di cabergolina aveva manifestato sintomi e segni della valvulopatia come dispnea severa, edema degli arti inferiori, alterazioni del ritmo cardiaco e presenza di un soffio all'auscultazione. Gli esami clinici hanno confermato la presenza di lesioni fibrorestrittive della valvola mitrale associata al rigurgito valvolare, e gli stessi autori concludono che la cabergolina è stata molto probabilmente responsabile dello sviluppo della valvulopatia in questo paziente.

Bibliografia

Waller E A et al Valvular Heart Disease in Patients Taking Pergolide. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1116-1120.

Pritchett AM et al. Valvular heart disease in patients taking pergolide. Mayo Clin Proc 2002; 77: 1280-1286.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Van Camp G, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179-1183.
Zhigang Hong Z et al. Pergolide Is an Inhibitor of Voltage-Gated Potassium Channels, Including Kv1.5, and Causes Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation* 2005;112: 1494-1499.
Pinerio A et al. Cabergoline-Related Severe Restrictive Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353:1976-77.
S. Jahnichen et al. *European Journal of Pharmacology*. 2005; 513: 225-228.
Baseman D.G. et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63: 301-304.

Ciprofloxacina e infarto cerebrale

Nella banca dati del GIF sono stati evidenziati 3 casi di ictus correlati alla somministrazione di ciprofloxacina. Com'è noto, l'infarto cerebrale può essere causato da una riduzione del flusso sanguigno (ischemia) oppure dalla rottura di un vaso sanguigno (emorragia).

Analizzando le 3 schede di segnalazione, si evince che due dei pazienti presentavano ictus di tipo emorragico, mentre il terzo un ictus di tipo ischemico (eseguiti a conferma TAC ed esami ematochimici).

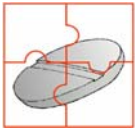
I meccanismi ipotizzabili per l'insorgenza di tali eventi sono quindi differenti e verranno analizzati separatamente.

A. *Ictus emorragico*

L'ictus emorragico, che è dovuto alla rottura di un'arteria cerebrale, è più raro di quello ischemico (rappresenta solo il 15 per cento di tutti gli ictus), ma è estremamente più grave e molte volte ad esito fatale. Si può verificare in tre tipi diversi di circostanze: brusco aumento della pressione arteriosa; rottura di un aneurisma; alterazione della coagulazione del sangue, per esempio in seguito a trattamento con farmaci anticoagulanti.

Come illustrato di seguito, i 2 casi segnalati nella banca dati del GIF riguardano pazienti anziani in politerapia ed, in particolare, entrambi trattati con farmaci antitrombotici ed anticoagulanti.

- Il primo evento segnalato è relativo ad un uomo di 73 anni che, a distanza di una settimana dall'inizio della terapia con ciprofloxacina per infezione urinaria, manifestava ictus emorragico ad esito fatale. Il farmaco era stato somministrato per 5 giorni. Il paziente era iperteso con ipertrofia prostatica ed assumeva in terapia concomitante **l'acido acetilsalicilico**.
- Il secondo caso riguarda una donna di 82 anni che assumeva amoxicillina, già da 5 giorni e ciprofloxacina. Il giorno dopo l'inizio della terapia con ciprofloxacina, la paziente andava incontro ad infarto cerebrale emorragico ad esito fatale, causato da un allungamento del PT e del PTT abnorme con totale assenza di coagulabilità del sangue. La paziente era ipertesa ed assumeva in terapia concomitante



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

acenocumarolo, digossina, enalapril, furosemide, tiamazolo, verapamil.

Nota: i farmaci in grassetto possono potenzialmente causare anomalie dell'emostasi.

Nella scheda tecnica della ciprofloxacina, viene indicato che la sua somministrazione concomitante con il warfarin può aumentare l'azione di quest'ultimo. Una review dei case-report pervenuti all'FDA mostra che l'aumento del tempo di protrombina PT e dell'INR sono eventi avversi che si sono manifestati da 2 a 16 giorni dopo la somministrazione di un chinolone in pazienti anziani già trattati con warfarin (1-2). Il meccanismo alla base di questa interazione non è noto, ma sembra che su di essa possano influire anche fattori specifici del paziente, quali l'età, la presenza di infezioni che alterano la risposta alla terapia anticoagulante, febbre, particolari patologie (es. cancro), e la presenza di altri farmaci concomitanti.

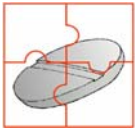
Bisogna comunque considerare che nella fase post-marketing sono stati segnalati, in associazione a somministrazione di ciprofloxacina (non associata a warfarin), eventi avversi a carico del sistema emo-linfatico, indicati nella scheda tecnica del farmaco con una frequenza $> 0.01\%$ e $< 0.1\%$, quali anemia, leucopenia (granulocitopenia), leucocitosi, alterazione dei valori di protrombina, trombocitopenia, trombocitosi. Non sono noti episodi di ictus emorragico.

Recentemente, però, sono stati pubblicati alcuni case-report relativi a porpora trombotica trombocitopenica fulminante con emorragia subaracnoidea (3) ed emorragie massive con aumento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e caduta del tempo di protrombina (PT) ed associate allo sviluppo di inibitori di alcuni fattori della coagulazione ed anticorpi antifosfolipidi, durante terapia con ciprofloxacina, (4, 5).

Si può ipotizzare, quindi, che la ciprofloxacina possa essere implicata nell'insorgenza dell'ictus emorragico con meccanismo indiretto, cioè mediante effetto di potenziamento dell'attività anticoagulante di altri farmaci, quali i cumarinici, oppure con meccanismo diretto mediante formazione di anticorpi antifosfolipidi o inibitori dei fattori di coagulazione.

Bibliografia

1. Israel DS, Stotka J, Rock W, et al. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Clin Infect Dis* 1996;22:251–6.
2. Bianco TM, Bussey HI, Farnet LE, et al. Potential warfarin-ciprofloxacin interaction in patients receiving long term anticoagulation. *Pharmacotherapy* 1992;12:435–9.
3. Mouraux A, Gille M, Pieret F, Declercq I. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in the course of ciprofloxacin therapy. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(11):1115-7.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

4. Miesbach W. Rituximab in the treatment of factor XIII inhibitor possibly caused by Ciprofloxacin. *Thromb Haemost.* 2005; 93(5): 1001-3.
5. Miesbach W, Voigt J, Peetz D, Scharrer I. Massive bleeding symptoms in two patients with factor V inhibitor and antiphospholipid antibodies after treatment with ciprofloxacin. *Med Klin (Munich).* 2003 Jun 15; 98(6): 339-43.

B. Ictus ischemico

E' dovuto al blocco del flusso sanguigno per chiusura di un'arteria che porta il sangue al cervello. La chiusura di un'arteria può avvenire in modo improvviso, a causa di un embolo, oppure può avvenire in modo graduale, per il progressivo restringimento del vaso dovuto all'ispessimento delle pareti (aterosclerosi) e alla formazione di grumi di sangue coagulato (trombosi).

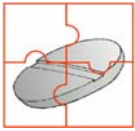
Il caso segnalato nella banca dati del GIF riguarda una donna di 79 anni, affetta da ipertensione e vasculopatia, che, dopo la prima somministrazione di una compressa di ciprofloxacin per cistopielite, manifestava ictus con emiparesi. La paziente assumeva in terapia concomitante enalapril, acenocumarolo ed ASA. Dai risultati di TAC ed esami ematochimici veniva confermata la diagnosi di ictus ischemico. La reazione si è successivamente risolta con postumi.

Da quanto descritto in scheda tecnica, eventi avversi cardiovascolari, quali tromboflebite, trombosi cerebrale, ipertensione possono verificarsi, seppur raramente, durante trattamento con ciprofloxacin (frequenza < 1%).

Uno studio osservazionale pubblicato nel 2001 (1), riguardante l'uso di antibiotici anti-Clamydia e la riduzione di rischio di stroke negli anziani, inaspettatamente ha dimostrato un aumento del 17% di insorgenza di ictus ischemico nei pazienti in terapia a breve termine con chinoloni. Sebbene gli Autori dello studio non trovassero plausibile questa correlazione, imputando lo stroke ischemico ad altri fattori di rischio, quali le patologie cardiovascolari o il fumo, altri Autori (2) hanno in seguito reputato possibile l'implicazione dei chinoloni in tali eventi.

I chinoloni sono, infatti, collagenolitici (3) ed esistono numerosi report di rottura del tendine correlati al loro uso (4), a causa di un indebolimento della struttura tendinea (5). Poiché la parte fibrosa della placca aterosclerotica della parete arteriosa è in gran parte costituita da una matrice di collagene extracellulare (6), è probabile che i chinoloni indeboliscano la parte fibrosa distruggendo il collagene e causando la rottura o fissurazione della placca, con conseguente embolia o trombosi. Ciò potrebbe risultare in un aumento degli eventi cardiovascolari, incluso lo stroke ischemico.

In conclusione, dall'osservazione dei nostri dati sembra possibile l'implicazione della ciprofloxacin negli eventi avversi descritti. Il ruolo dei chinoloni nelle manifestazioni emorragiche o di trombosi cerebrale non è stato ancora chiarito. Da quanto detto, risulta però chiara l'importanza di una maggiore cautela nell'uso dei chinoloni negli anziani, oltre che nella somministrazione concomitante di farmaci che agiscono sul processo della coagulazione.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Bibliografia

1. Luchsinger J.A.; Pablos-Mendez A.; Knirsch C. "Antibiotic use and risk of ischemic stroke in the elderly" Am J Med 2001; 111: 361-366.
2. Goldstein MR. "Quinolones and stroke in the elderly" Am J Med 2002; 112: 511.
3. Williams R.J.; Attia E.; Wickiewicz T.L.; Hannafin J.A. "The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism" Am J Sports Med 2000; 28: 364-369.
4. van der Linden P.D., van Puijenbroek E.P., Feenstra J. "Tendon disorders attributed to fluoroquinolones a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998" Arthritis Rheum 2001; 45: 235-239.
5. Movin T.; Gad A.; Guntner P., "Pathology of the Achilles tendon in association with ciprofloxacin treatment" Foot Ankle Int 1997; 18: 297-299.
6. Lee R.T.; Libby P. "The unstable atheroma" Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1859-1867.

Drospirenone/etinilestradiolo e gravidanza indesiderata

L'uso di anticoncezionali orali è considerato uno dei metodi più efficaci per impedire la gravidanza.

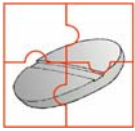
È noto che l'efficacia del trattamento anticoncezionale è in gran parte legata ad un utilizzo appropriato dei farmaci da parte dei pazienti (compliance); ma può dipendere anche da altri fattori come l'età, l'insorgenza di effetti avversi che spesso portano ad una interruzione precoce del trattamento, il numero di rapporti sessuali, fattori socio-economici, stile di vita ecc.

Nella banca dati del GIF sono pervenute nel 2005 tre casi di gravidanza indesiderata nonostante il trattamento contraccettivo a base di drospirenone/etinilestradiolo.

Dall'analisi dei dati riportati nelle schede non è stato possibile valutare se la causa di tali gravidanze indesiderate potesse essere attribuita a mancata assunzione della pillola anticoncezionale oppure dovuta ad un fallimento della terapia contraccettiva.

Come riportato nella banca dati Micromedex vol. 126, quando i contraccettivi orali sono utilizzati correttamente, la probabilità di tali gravidanze indesiderate (di rimanere incinta) è minore dell'1,0% (una gravidanza per 100 donne che usano il farmaco per anno) senza dimenticare la mancata assunzione della pillola nell'arco di tutti i mesi.

Le incidenze di contraccezioni fallite, comprese le donne che non seguono sempre esattamente le istruzioni, sono circa 5,0% all'anno. La probabilità di rimanere incinta diventa maggiore nel caso in cui venga dimenticata l'assunzione della pillola durante il ciclo mestruale.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Enfuvirtide e shock anafilattico

Nel corso del primo semestre del 2005 sono pervenute due segnalazioni di shock anafilattico in corso di terapia con enfuvirtide (3 segnalazioni totali). La scheda tecnica del prodotto riporta esclusivamente la possibile insorgenza di una reazione da ipersensibilità sistemica, caratterizzata da rash cutaneo, febbre, nausea, vomito, rigidità, ipotensione ed aumento ematico dei livelli di transaminasi, in seguito alla somministrazione del farmaco per via endovenosa, in meno dell'1% dei pazienti trattati all'interno di studi clinici.(1) L'analisi della letteratura non ha fornito alcuna indicazione in merito alla possibile correlazione tra enfuvirtide e shock anafilattico ed anche la banca dati Micromedex non fornisce alcun elemento ulteriore di valutazione. Appare comunque importante, a nostro avviso, sottolineare la possibilità di tale evento, invitando i medici ad un attento monitoraggio del profilo di tollerabilità del farmaco.

Bibliografia

1. Prod Info FUZEON ® for injection, 2004

FANS e amenorrea

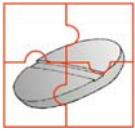
Nel primo semestre 2005 è prevenuta una segnalazione di amenorrea associata a nimesulide (3 in tutto il database). Sono presenti altre 3 amenorree associate rispettivamente all'uso di rofecoxib, di ketoprofene e di ibuprofene. Sono anche stati segnalati altri 16 casi di alterazioni del ciclo mestruale, 5 di questi associati a diclofenac + misoprostolo, gli altri distribuiti sui diversi FANS.

Gli antiinfiammatori non steroidei sono frequentemente prescritti a donne in età fertile. L'uso dei FANS è stato associato alla possibilità di comparsa di infertilità reversibile nelle donne (1).

Le nostre 24 pazienti hanno un'età media di 41,6 anni \pm 13,1, range 21-67, moda 34, mediana 40,5. I nostri dati sembrano dunque indicare un aumento della frequenza di tali reazioni nella tarda età fertile.

L'anatomia sia macro che microscopica dell'ovaio cambia con il passare degli anni. In particolare con l'invecchiamento, a seguito di ripetuti scoppi dei follicoli ovarici, l'ovaio va incontro a processi cicatriziali ripetuti che ne determineranno l'irrigidimento della parete. Tra i meccanismi patogenetici ipotizzati (vedi anche Rapporto GIF 2003) quello più plausibile è che una riduzione della produzione di prostaglandine possa ridurre la pressione endofollicolare, fino all'anovulazione (2,3). In una parete irrigidita da ripetuti scoppi follicolari, l'azione deprimente sulla pressione endofollicolare dei FANS potrebbe facilitare l'anovulazione e conseguentemente causare infertilità. Non sembra invece che questi farmaci influenzino in alcun modo il normale ciclo ormonale periferico (3).

Sia infertilità che amenorrea non sono descritte nei foglietti illustrativi dei diversi FANS. Visto l'impatto di un blocco mestruale sulla qualità della vita di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

una donna, sia essa in età fertile che in età pre-menopausale e visto l'ampio utilizzo di questa classe di farmaci, vogliamo richiamare la possibilità che tali sintomi siano legati alla loro somministrazione.

Bibliografia

1. Stone S., Khamatsha MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility. Drug Safety 2002; 25: 545-551.
2. Deviere J. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors eliminate the adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy? Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002 Sep; 14 Suppl 1: S29-33.
3. Pall P. et al. Induction of delayed follicular rupture in human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. Hum Reprod 2001; 16: 1323-1328.

Fluorochinoloni e shock anafilattico

Nel corso del primo semestre del 2005 sono pervenute 3 segnalazioni di sospetto shock anafilattico in seguito all'utilizzo di levofloxacina ed 1 di sospetta reazione anafilattoide con moxifloxacina.

Tra tutte le reazioni avverse contenute nel database del GIF, sono presenti 37 segnalazioni di shock anafilattico o reazione anafilattoide conseguenti all'utilizzo di fluorochinoloni elencate nella tabella sottostante.

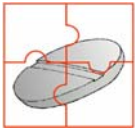
Principio attivo	ADR_italian	N. segn
ciprofloxacina	REAZIONE ANAFILATTOIDE	4
ciprofloxacina	SHOCK ANAFILATTICO	2
levofloxacina	REAZIONE ANAFILATTOIDE	5
levofloxacina	SHOCK ANAFILATTICO	8
lomefloxacina	REAZIONE ANAFILATTOIDE	2
moxifloxacina	REAZIONE ANAFILATTOIDE	4
moxifloxacina	SHOCK ANAFILATTICO	5
norfloxacina	REAZIONE ANAFILATTOIDE	3
norfloxacina	SHOCK ANAFILATTICO	1
pefloxacina	REAZIONE ANAFILATTOIDE	1
rufloxacina	SHOCK ANAFILATTICO	2

In tutti i casi segnalati il farmaco era somministrato per via orale.

Valutando le schede tecniche dei diversi chinoloni, si evidenzia che lo shock anafilattico e la reazione anafilattoide sono previsti tra gli effetti indesiderati, ad eccezione della lomefloxacina, presente in commercio unicamente come forma topica ad uso oftalmico.

In letteratura sono presenti alcuni studi che valutano la tollerabilità dei fluorochinoloni.

In particolare in una review del 2003 (1), vengono comparati i profili di sicurezza di vari chinoloni, tra cui ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina. Nell'articolo viene sottolineato che le reazioni avverse più comuni sono



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

sicuramente quelle a carico del SNC (cefalea, vertigini e insonnia) e dell'apparato gastroenterico (nausea, vomito e diarrea); per ciò che riguarda anafilassi e reazione anafilattoide, vengono riportati i risultati di uno studio del 1989 che ha stimato il tasso di reazioni anafilattoidi da ciprofloxacina pari a 1,2 ogni 100.000 prescrizioni (2). Si sottolinea inoltre che l'utilizzo di tali farmaci andrebbe comunque evitato nei soggetti che hanno manifestato una reazione anafilattoide durante l'uso di un qualsiasi chinolonico, vista l'analogia strutturale di tutti i principi attivi.

Nello stesso anno 2003 è stato pubblicato anche un case report, riguardante un uomo di 79 anni che, in seguito alla prima somministrazione endovenosa di ciprofloxacina, ha manifestato una reazione anafilattoide, risolta con interruzione del farmaco e tempestiva terapia rianimatoria (3).

In tale lavoro si sottolinea come lo shock anafilattico e le reazioni anafilattoidi, pur rientrando tra le reazioni rare, sono documentate con la maggior parte dei fluorochinoloni. In particolare, l'autore riporta che, sulla base dell'esperienza personale, dei 33 casi di shock anafilattico in corso di terapia con ciprofloxacina, 10 si sono verificati in pazienti HIV-positivi.

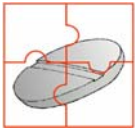
Questa maggiore suscettibilità dei soggetti sieropositivi all'insorgenza di anafilassi con chinolonici, viene evidenziata in molti altri articoli (4, 5, 6), anche se non è possibile identificarne la causa specifica. Secondo Bénichou le motivazioni più probabili sono da un lato la multiterapia (malattia e complicanze) nei soggetti HIV-positivi, che porta ad una maggiore incidenza di reazioni avverse e di cross-reactivity, e dall'altro l'alterazione del sistema immunitario che potrebbe essere alla base delle anomale risposte ai farmaci (7).

Più recentemente, all'inizio del 2005, è stato pubblicato uno studio sulla cross-reaction tra fluorochinoloni (8). Gli autori partono dall'assunto che le strutture chimiche dei chinoloni differiscano in modo tale da poter identificare 4 generazioni di principi attivi:

- 1) acido pipemidico;
- 2) ciprofloxacina, norfloxacina ed ofloxacina;
- 3) levofloxacina;
- 4) moxifloxacina.

La moxifloxacina si differenzia quindi come struttura chimica dagli altri fluorochinoloni, per cui alcuni autori suggeriscono che tale farmaco possa rappresentare una valida alternativa terapeutica nei soggetti che hanno manifestato ipersensibilità immediata ad altri chinoloni (9).

Nel suddetto articolo è stato condotto uno studio in singolo cieco su sei pazienti, che in passato avevano manifestato ipersensibilità ad un chinolone. Ad ognuno di essi sono stati somministrati moxifloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e norfloxacina per via cutanea, mentre per via orale a tutti è stata somministrata moxifloxacina, a 3 pazienti levofloxacina e ciprofloxacina ed ad 1 ofloxacina a dosaggi crescenti allo scopo di escludere la cross-reactivity tra moxifloxacina ed altri chinoloni.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Viene sottolineato che l'immediata reazione che si verifica, anche a basse dosi, suggerisce un meccanismo allergico IgE-mediato: si fa riferimento ad uno studio che, pur non riuscendo ancora a stabilire il meccanismo patogenetico di queste reazioni, ha identificato una IgE-chinolone specifica, che ne sarebbe alla base e che confermerebbe quindi che la reazione da ipersensibilità immediata ai chinoloni è IgE mediata (10).

Le conclusioni degli autori, sono in primo luogo che il test cutaneo non è predittivo della ipersensibilità ad un farmaco specifico, ed in secondo luogo che esiste un alto grado di cross-reactivity tra i fluorochinoloni, compresa la moxifloxacina.

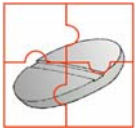
Raccomandiamo quindi di evitare la somministrazione di qualsiasi chinolone, indipendentemente dalla generazione, a tutti i soggetti che hanno manifestato anafilassi ad una precedente esposizione.

Bibliografia:

1. Sprandel KA, Rodvold KA. "Safety and tolerability of fluoroquinolones" Clin Cornerstone. 2003;Suppl 3:S29-36.
2. Davis H, McGoodwin E, Reed TG "Anaphylactoid reaction reported after treatment with ciprofloxacin" Ann. Intern. Med. 1989;111:1041-1043
3. Ho DY, Song JC, Wang CC "Anaphylactoid reaction to ciprofloxacin" Ann Pharmacother. 2003 Jul-Aug;37(7-8):1018-23
4. Al-Hedaithy MA, Noreddin AM "Hypersensitivity anaphylactoid reaction to pefloxacin in a patient with AIDS" Ann Pharmacother. 1996 Jun;30(6):612-4
5. Deamer RL, Prichard JG, Loman GJ "Hypersensitivity and anaphylactoid reactions to ciprofloxacin" Ann Pharmacother. 1992 Sep;26(9):1081-4
6. Wurtz RM, Abrams D, Becker S, Jacobson MA, Mass MM, Marks SH "Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampicin in HIV-infected patients" Lancet. 1989 Apr 29;1(8644):955-6
7. Bénichou C "Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management" Ed. 1994
8. Gonzàles I, Lobera T, Blasco A, del Pozo M "Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity" J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 2005;Vol.15(2):146-149
9. Aleman Suárez A "Reactividad cruzada entre fluoroquinolonas. Sesiones interhospitalaria." Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de alergología e inmunología clínica. Curso 2000-2001 N° 10. 185-191.

Infliximab e carcinoma del tratto GI

Nel corso di questo semestre sono pervenute al GIF due segnalazioni di carcinoma del tratto intestinale associato ad infliximab, entrambe provenienti dalla Lombardia e inviate da medici diversi. I pazienti sono due donne di 69 e 72 anni che hanno assunto infliximab in associazione a methotrexate per trattare l'artrite reumatoide. La reazione avversa è stata confermata in entrambi i casi da una colonscopia che ha evidenziato un carcinoma intestinale



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

a livello del colon. Per entrambe le pazienti si è resa necessaria l'asportazione chirurgica della massa tumorale.

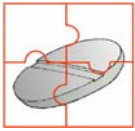
Nel database GIF sono presenti altre due segnalazioni di carcinoma da infliximab, un carcinoma del cieco (dalla Lombardia nel 2002) e un carcinoma del retto (dal Veneto nel 2001).

Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino in grado di legarsi al fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) neutralizzando le citochine proinfiammatorie; l'aumento dei livelli di TNF α è caratteristico delle malattie infiammatorie come il morbo di Crohn, l'artrite reumatoide o la spondilite anchilosante. Infliximab si utilizza con lo scopo di ridurre tale attività infiammatoria, spesso in associazione ad altri farmaci.

Nella scheda tecnica dell'infliximab sono elencati casi di perforazione intestinale, stenosi intestinale, emorragia intestinale e pancreatite. Sempre nel foglietto illustrativo, tra gli effetti indesiderati, si parla di neoplasia maligna, ma non viene specificata la localizzazione, e di malattie linfoproliferative: in studi clinici condotti con infliximab e durante i periodi di follow-up a lungo termine pari a 4 anni, rappresentanti 8800 pazienti/anno, sono stati rilevati 8 casi di linfoma e 43 altre neoplasie maligne, rispetto a 9 casi di neoplasia maligna e 0 di linfomi osservati nel gruppo di pazienti trattati con placebo durante i 1274 pazienti/anno. La frequenza generale delle neoplasie maligne in questi pazienti era simile a quella attesa nella popolazione generale per quanto concerne età, sesso e razza. Da agosto 1998 a agosto 2004 sono stati riportati 1367 casi di sospette neoplasie maligne durante il periodo di commercializzazione, negli studi clinici e nei registri (1). Nel foglietto illustrativo americano tra gli eventi avversi dell'infliximab si parla di insorgenza di neoplasie maligne anche a livello rettale e del colon (2).

In una ricerca in Pubmed non sono risultati studi importanti su questa associazione farmaco-reazione. Un articolo del 2005 (3) fa una revisione retrospettiva di due donne con morbo di Crohn (una delle quali anche con artrite reumatoide) che sono state trattate con infliximab. Dopo un periodo di terapia con infliximab pari a 24 mesi ad entrambe le pazienti è stato diagnosticato adenocarcinoma del colon al IV stadio.

Bisogna considerare infine che per l'artrite reumatoide, come nei due casi lombardi, l'infliximab viene assunto in concomitanza al methotrexate. Il meccanismo d'azione del methotrexate è strettamente legato al ciclo cellulare, agendo soprattutto durante la sintesi del DNA nella fase S e interfendo con la riparazione del DNA e dell'RNA; infatti quei tessuti a rapida moltiplicazione cellulare con alta frazione di crescita sono i più sensibili agli effetti citotossici del methotrexate. I tessuti che proliferano attivamente come le cellule tumorali, le cellule del midollo osseo, le cellule embrionali, la mucosa orale ed intestinale e le cellule della vescica sono in generale più sensibili all'effetto citotossico del methotrexate. Tra gli effetti indesiderati del foglietto illustrativo del methotrexate sono elencati casi di neoplasie benigne e maligne, ma senza specificare la sede.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Bibliografia:

1. REFI 2005
2. www.rxlist.com
3. Nicholson T, Orango GR, Brandenburg D, et al. "Crohn's colitis presenting with node-negative colon cancer and liver metastasis after therapy with infliximab: report of two cases". Dis Colon Rectum 2005; 48: 1651-1655

Statine e reazioni psichiatriche

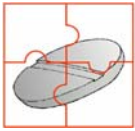
Nel database sono presenti 71 segnalazioni con reazioni psichiatriche (System Organ Class = 0500) attribuite a statine, così suddivise:

Principio attivo	N. segn
atorvastatina	26
cerivastatina	7
fluvastatina	8
pravastatina	6
rosuvastatina	6
simvastatina	18
Totale	71

Le reazioni segnalate sono elencate nella tabella sottostante, raggruppate come preferred term.

Reazione	atorva	ceriva	fluva	prava	rosuva	simva
AGITAZIONE	4	1		1		3
ALLUCINAZIONE					1	1
AMNESIA	1					
ANORESSIA	1	1	1		1	2
APPETITO: AUMENTO					1	
CONFUSIONE	1		1	2		
EUFORIA	1					
IMPOTENZA	5		1	1		3
INSONNIA	12	2	3	4		8
LABILITA' EMOTIVA		1				
LIBIDO: RIDUZIONE						1
NERVOSISMO	1				1	3
PARONIRIA	3			1		1
PENSIERO: ANOMALIE		1	1			
SOGNO: ALTERAZIONI			1			
SONNOLENZA	1	1	1		1	2
SUICIDIO: TENTATIVO DI					1	

Si tratta di reazioni che coinvolgono problematiche diverse e che generalmente non sono conosciute e quindi ri-conosciute dai medici. Le schede tecniche di simvastatina e rosuvastatina non parlano di effetti indesiderati di tipo psichiatrico, quelle di pravastatina e fluvastatina citano i disturbi del sonno e/o



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

l'insonnia e quella della atorvastatina riporta, oltre all'insonnia, amnesia, anoressia.

Un analogo segnale, è stato recentemente portato all'attenzione dei centri nazionali di farmacovigilanza dei Paesi che aderiscono al programma di monitoraggio sui farmaci dell'OMS. In Nuova Zelanda sono pervenute numerose segnalazioni di reazioni psichiatriche da statine che attualmente rappresentano dal 14 al 18% delle segnalazioni associate ai singoli principi attivi.

In particolare sono stati presentati casi ben documentati di reazioni aggressive dalla Nuova Zelanda e dall'Australia, associati a tutte le statine. Anche nella banca dati di Uppsala sono segnalate reazioni aggressive in alcuni casi con re-challenge positivo.

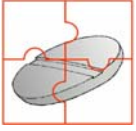
Recentemente è stata pubblicata la descrizione di alterazioni severe della personalità associate a statine in sei pazienti, tutti regredite alla sospensione del farmaco e in quattro di essi ricomparse dopo la risomministrazione (1). Da sottolineare la presenza, nella banca dati GIF, di una segnalazione di depressione con ideazione suicidaria associata alla rosuvastatina e pervenuta nel corso di questo primo semestre 2005.

Sulle alterazioni cognitive e in particolare sulla perdita della memoria la letteratura è controversa. Da una parte studi osservazionali indicano che i pazienti che assumono statine avrebbero un minore rischio di sviluppare demenza (2), dall'altra vi sono segnalazioni di deterioramento delle funzioni cognitive con perdita della memoria. Una pubblicazione recente descrive 60 pazienti con disturbi della memoria associati a statine, comparsi nel 50% dei casi entro due mesi dall'inizio della terapia (3). Il meccanismo proposto riguarda la possibile diminuzione di colesterolo presente a livello del sistema nervoso centrale, necessaria per la produzione di mielina. Lo stato di demielinizzazione delle fibre nervose che ne consegue può essere responsabile del deficit cognitivo (4).

L'insorgenza di disturbi del sonno durante il trattamento con statine è noto da tempo (5, 6). Appare strano che non sia citata l'insonnia nella scheda tecnica dalla simvastatina, che è uno dei principi attivi per il quale ci sono più dati.

Bibliografia

1. Golomb BA et al. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *Q J Med* 2004; 97: 229-235
2. Starr JM et al. Life long changes in cognitive ability are associated with prescribed medications in old age. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19: 327-332.
3. Wagstaff LR et al. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 871-880
4. King DS et al: Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 767-769.
5. Chung N. et al. STATT: a titrate-to-goal study of simvastatin in Asian patients with coronary heart disease. *Clin Ther* 2001; 23: 858-70



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

6. Keech AC et al. Absence of effect of prolonged simvastatin therapy on nocturnal sleep in a large randomized placebo-controlled study. Br. J. Clin. Pharm. 1996; 42: 483-90