

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Maggio 2006

Resoconto GIF 2005 Analisi delle segnalazioni relative all'anno 2005

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

Il GIF comprende attualmente 6 regioni (Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Sicilia e Veneto) e la Provincia Autonoma di Trento. Di seguito sono riassunte le caratteristiche attuali del GIF.

Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:

1988 Veneto e Provincia Autonoma di Trento

1993 Lombardia

1996 Sicilia

2000 Emilia-Romagna

2002 Friuli Venezia Giulia

2005 Campania

Numero totale di segnalazioni nel database: 39.887

Numero di segnalazioni compilate nel 2005: 3.818

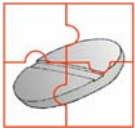
Tasso di segnalazione complessivo per il 2005:

124,2 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

Le segnalazioni compilate nel 2005 sono state 3.818, che corrispondono ad un tasso complessivo di 124 segnalazioni per milione di abitanti.

La tabella 1 mostra il tasso di segnalazione del 2005 nelle regioni del GIF (sulla base della data di compilazione della scheda da parte del segnalatore). La tabella mostra anche la percentuale delle segnalazioni da vaccino e il confronto rispetto al 2004

Tabella 1. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF nel 2005 e variazioni rispetto all'anno precedente.

	Tasso 2005	% vaccini	Diff. 2005-2004		
			totale	farmaci	vaccini
Emilia Romagna	163,8	46%	-15%	-22%	1%
Friuli Venezia Giulia	160,2	43%	-7%	-21%	24%
Lombardia	133,2	24%	-14%	-5%	-31%
Sicilia	100,7	36%	7%	-5%	37%
Prov. Autonoma Trento	209,0	28%	-7%	-1%	-15%
Veneto	203,8	41%	-19%	-20%	-16%
Campania	21,9	39%			
Totale	124,2	35%	-13%	-12%	-10%

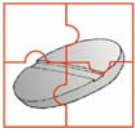
I dati del secondo semestre 2005 confermano l'andamento osservato dopo i primi sei mesi. Il tasso di segnalazione complessivo per il GIF nel 2005 è stato di 124,2 segnalazioni per milione di abitanti (147,9 se escludiamo la Campania che ha un tasso di segnalazione nettamente inferiore a tutte le altre regioni), con un calo del 13% rispetto all'anno precedente.

Si è registrata una riduzione del tasso di segnalazione sia per i vaccini che per gli altri farmaci. In particolare per questi ultimi il calo è comune a tutte le regioni.

Il tasso di segnalazione per i vaccini, che negli ultimi due anni era fortemente aumentato a causa delle variazioni indotte dalla legge del maggio 2003, ha ora lo stesso andamento degli altri farmaci.

Il calo del tasso di segnalazione (Figura 1) è molto preoccupante. Se escludiamo le segnalazioni da vaccino, rispetto al "picco" del 2001 le segnalazioni sono progressivamente calate del 67% in Friuli Venezia Giulia, 59% in Veneto, 57% in Emilia Romagna e 54% nella Provincia Autonoma di Trento. Più contenuto il calo in Lombardia (-15%, ma si era arrivati a -25%) mentre la Sicilia sembra aver esaurito il forte aumento osservato negli ultimi anni. Il calo osservato nelle regioni aderenti al GIF è comune anche alle altre regioni italiane (dati della rete ministeriale).

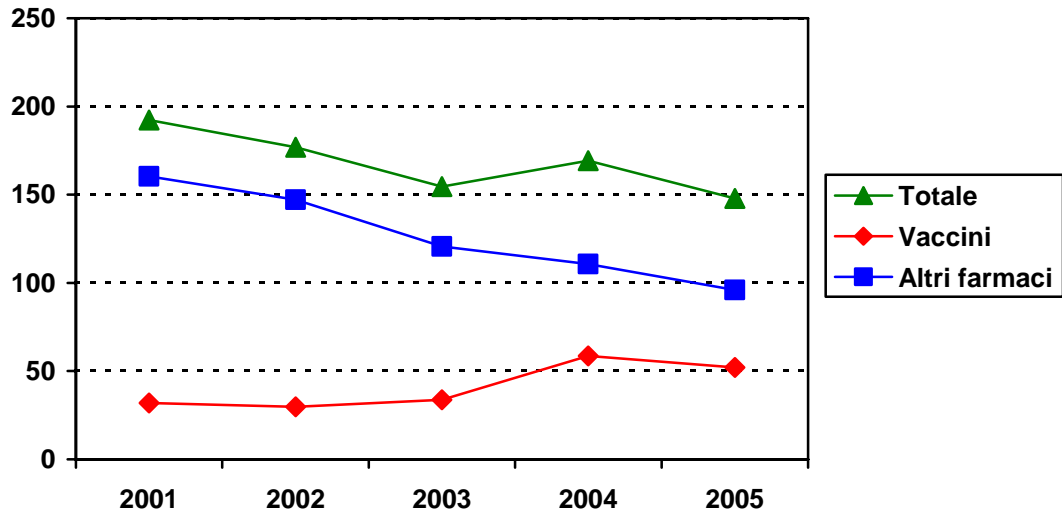
Al calo del numero delle segnalazioni corrisponde anche un calo del numero di segnalatori (operatori sanitari che hanno inviato almeno una segnalazione). Dopo l'aumento dell'8% osservato lo scorso anno, nel 2005 il numero dei segnalatori scende del 5%.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

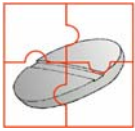
Figura 1. Tasso di segnalazione (n. segnalazioni per milione di abitanti) nel GIF (esclusa la Campania) nel periodo 2001-2005



In calo anche la percentuale di segnalazioni gravi (figura 2) mentre invariata è la percentuale di segnalazioni riferite a principi attivi inseriti nella lista di monitoraggio intensivo (figura 3).

Questi dati confermano che il trend negativo è dovuto ad una diminuita partecipazione di medici e altri operatori sanitari al sistema e non ad un loro adeguamento alle linee guida proposte con l'ultima legge.

Figura 2. Percentuale di segnalazioni gravi nel database del GIF nel periodo 2001-2005. Sono gravi 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) oppure quelle che riportano almeno una reazione "potenzialmente" grave secondo i criteri stabiliti dall'OMS (Critical Term List).



GIF Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

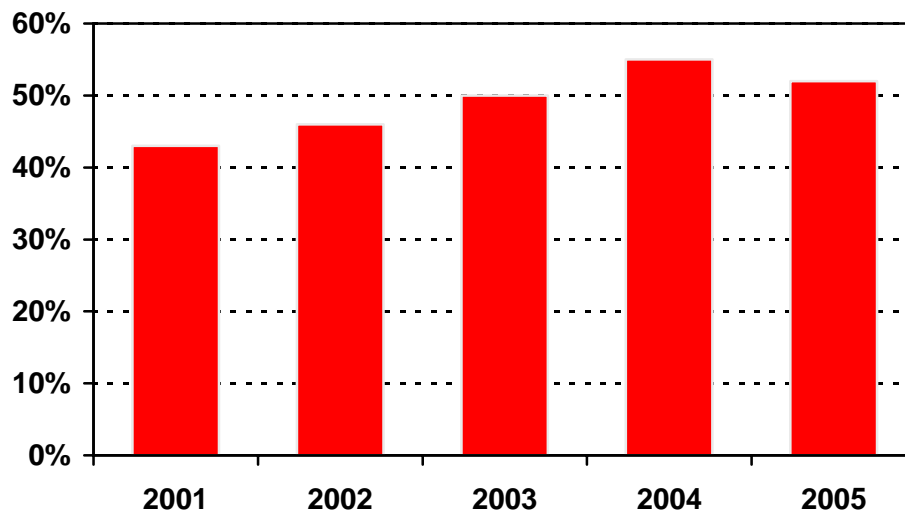
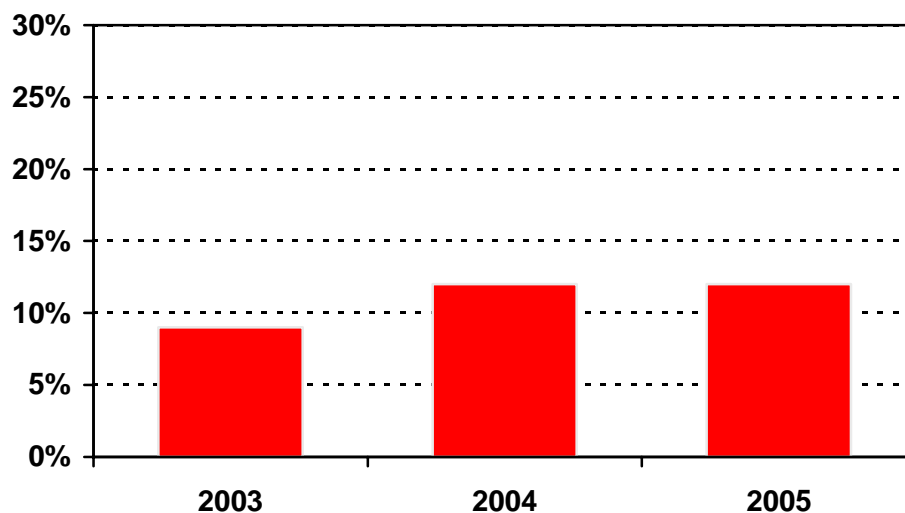


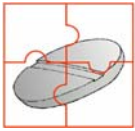
Figura 3. Percentuale di segnalazioni riferite a principi attivi presenti nella lista di monitoraggio intensivo



E' noto che il "gold standard" per la segnalazione spontanea, un tasso cioè che consenta di rappresentare la situazione consentendo una efficace ricerca dei segnali è di circa 250-300 segnalazioni per milione di abitanti. Il GIF, che era molto vicino nel suo complesso a questo valore, con regioni ben al di sopra di questo tasso, si sta allontanando, con il rischio di rendere il sistema meno efficace nella rilevazione dei "segnali" e quindi meno utile.

Il problema della sottosegnalazione è certamente comune a tutti i sistemi di segnalazione, anche se i resoconti dei maggiori centri di farmacovigilanza nazionali europei ed extraeuropei (Stati Uniti, Canada, Australia e Nuova Zelanda) che sono disponibili in Internet indicano un aumento delle segnalazioni negli ultimi anni.

Dati molto interessanti al riguardo sono la conseguenza di una pubblica discussione che la Comunità Europea sta conducendo su come rafforzare le attività di farmacovigilanza negli stati membri (vedi il sito



GIF

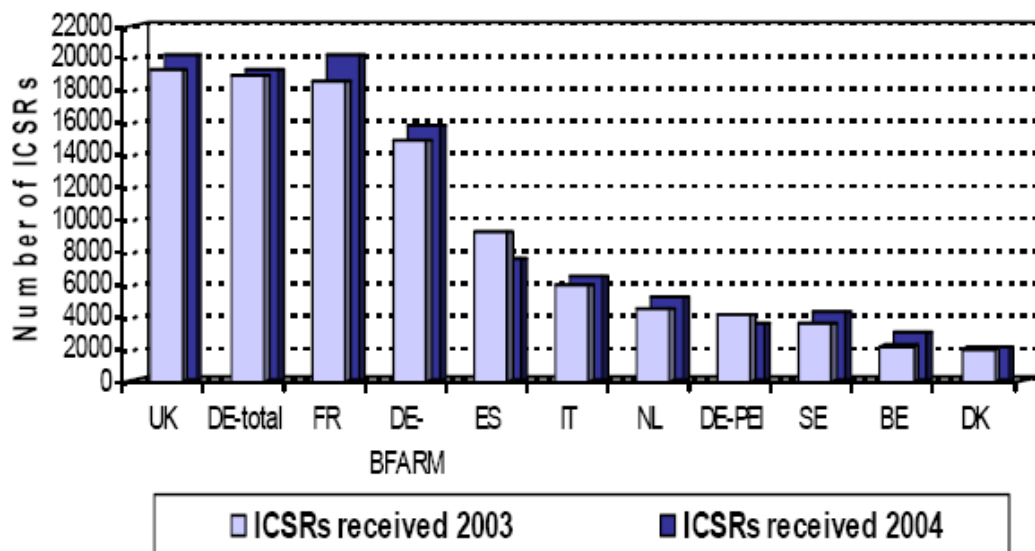
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

pharmacos.eudra.org sotto la voce F2). Per informare sulla situazione attuale e per stimolare il dibattito è stato infatti reso pubblico un rapporto sui sistemi nazionali europei di farmacovigilanza, commissionato al Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research in collaborazione con il Coordination Centre for Clinical Studies presso l'University Hospital di Tuebingen (disponibile in internet allo stesso indirizzo). Tra i dati riportati nell'interessante rapporto vi sono il numero di segnalazioni arrivate agli Stati membri nel periodo 2003-2004. Nei principali sistemi di segnalazione il numero delle schede ricevute aumenta nel 2004 rispetto al 2003.

La figura sottostante, estratta da questo rapporto mostra il numero delle schede ricevute nei centri con più di 2000 segnalazioni. Il dato italiano è in linea con i dati GIF sopra riportati ed è da valutare in relazione alla situazione delle segnalazioni da vaccino di cui si è ampiamente parlato.

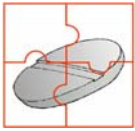
La figura mostra inoltre che le nazioni con il maggior numero di segnalazioni sono il Regno Unito, la Germania e la Francia, con un numero di segnalazioni circa tre volte superiore a quello italiano. Se i numeri vengono rapportati con la popolazione troviamo ai primi quattro posti Paesi del Nord, la Svezia (SE, tasso di segnalazione di oltre 450 nel 2004) seguita dall'Irlanda, la Norvegia e la Danimarca.

ICSRs received 2003 and 2004 (countries with numbers of ICSRs ≥2000)



Source: Fraunhofer ISI 2005

Molti tra i Centri più importanti osservano peraltro un minor coinvolgimento dei medici al sistema. Il numero di segnalazioni provenienti da medici cala, ma questa diminuzione viene ampiamente compensata dall'aumento delle



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

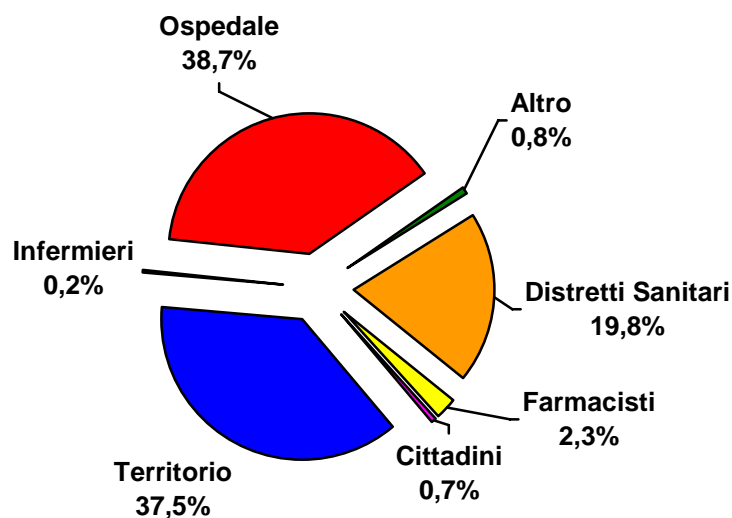
segnalazioni inviate da altre figure professionali inserite nel sistema, quali ad esempio gli infermieri. Nel Regno Unito i dati del 2004/2005 mostrano che il 13% delle segnalazioni (circa 2600 report) provengono dagli infermieri, inseriti nel sistema nel 2002 (MHRA annual report 2004/2005 e BMA Board of Science, Reporting Adverse drug reactions, Maggio 2006).

Anche in Italia, dove le segnalazioni vengono inviate quasi esclusivamente da medici, notiamo una loro minor partecipazione al sistema. Purtroppo, a differenza di quanto avviene all'estero, è scarsa o assente la partecipazione delle altre figure professionali.

La figura 4 mostra la provenienza delle segnalazioni del 2005 nelle regioni del GIF. Se escludiamo i vaccini, in larghissima parte provenienti dai Distretti sanitari, quasi tutte le segnalazioni provengono da medici, sia ospedalieri (incluso Pronto Soccorso) che del territorio (MMG, Pediatri e Specialisti). Poche sono le segnalazioni provenienti dai farmacisti (2,3% quasi sempre da farmacisti territoriali), pochissime quelle degli infermieri (0,2%) e dei cittadini (0,7%).

Gli infermieri, anche sulla base dei dati inglesi, potrebbero quindi essere la figura professionale su cui investire per migliorare la situazione della segnalazione spontanea in Italia.

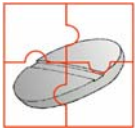
Figura 4. Provenienza delle segnalazioni nel 2005 nelle regioni del GIF



La figura 5 mostra l'esito delle segnalazioni nel 2005.

Gran parte delle segnalazioni ha un esito favorevole (guarigione o miglioramento), in molti casi la segnalazione non ha un follow-up e quindi l'esito non è valutabile.

Quarantannove segnalazioni hanno avuto un esito fatale (1,3%). In 11 di queste (22%) la morte è indicata come "dovuta al farmaco", in 15 casi (31%) è "possibile il contributo del farmaco", in 8 casi (16%) la morte non è dovuta al farmaco.

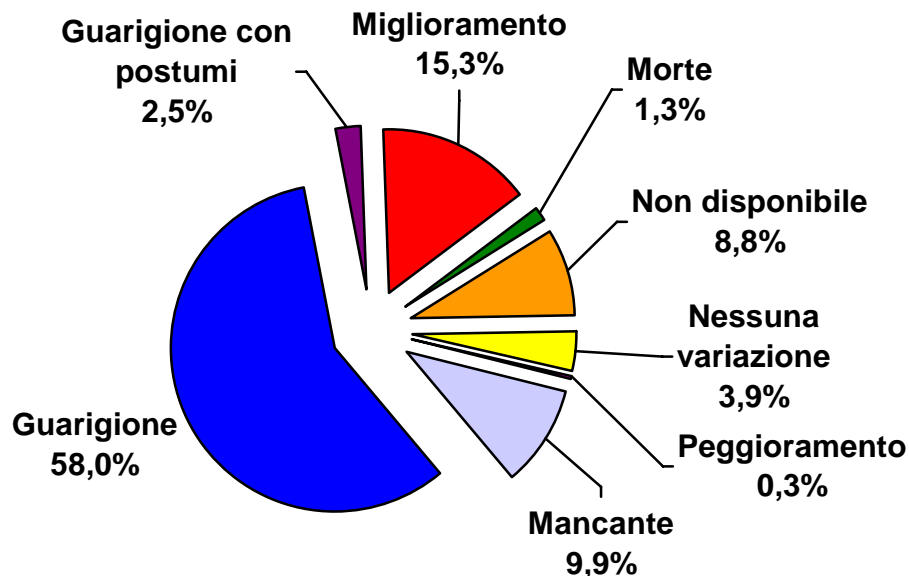


GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tra i farmaci indicati come responsabili il più frequente è la ticlopidina (4 segnalazioni, tutte con reazioni ematologiche), quindi l'acido pamidronico, la nimesulide e la simvastatina con 3 segnalazioni.

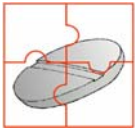
Figura 5. Esito delle segnalazioni nel 2005 nelle regioni del GIF



La tabella 2 elenca i principi attivi più segnalati nel 2005 con la percentuale di segnalazioni gravi e le variazioni in percentuale del reporting rate (numero di segnalazioni rispetto al totale annuale) rispetto all'anno scorso.

I farmaci più segnalati sono in genere anche quelli più utilizzati. Alcuni hanno però una percentuale di reazioni gravi più elevata, ad esempio la ticlopidina (82%) o l'acido acetilsalicilico (86%). Un'alta percentuale di segnalazioni gravi può sottolineare un problema legato all'uso di quel farmaco (come per la ticlopidina, più volte commentata nei nostri resoconti), può essere legato ad un segnale (come per i bifosfonati) oppure potrebbe indicare un adeguamento dei segnalatori alle linee guida (segnalare solo le reazioni gravi per i farmaci "vecchi").

Le differenze percentuali rispetto al 2004 possono ovviamente essere influenzate da vari fattori (sotto o sovra segnalazione specifica, effetto di "notorietà" su una particolare reazione, ecc.), e poche segnalazioni possono spostare molto queste percentuali quando i numeri complessivi sono bassi. Tuttavia alte variazioni percentuali rispetto all'anno precedente possono indicare il sorgere di un problema relativo al profilo di rischio di quei farmaci



GIF

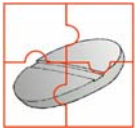
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

(ad esempio l'aumento delle segnalazioni per l'acido zoledronico e pamidronico)

Tabella 2. Principi attivi con almeno 30 segnalazioni nel 2005 (esclusi i vaccini).

Principio attivo	N. segn.	% gravi	Delta 2004-2005*
amoxicillina + acido clavulanico	85	47%	-16%
levofloxacina	63	56%	9%
ceftriaxone	60	50%	41%
acido zoledronico	59	66%	86%
iopromide	52	37%	51%
rosuvastatina	51	16%	-2%
amoxicillina	49	43%	1%
ticlopidina	49	82%	-60%
nimesulide	47	77%	-42%
iomeprolo	41	44%	-7%
acido acetilsalicilico	35	86%	-43%
claritromicina	34	50%	1%
ketoprofene	33	52%	6%
paracetamolo	33	64%	23%
acido pamidronico	30	80%	70%
atorvastatina	30	40%	-40%

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



GIF

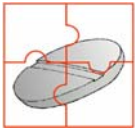
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

I segnali del 2005

Presentiamo ora i dati più interessanti relativi alle segnalazioni del 2005. La metodologia utilizzata nella selezione dei segnali è stata illustrata in precedenti resoconti (vedi il resoconto del primo semestre 2005).

Come di consueto riprendiamo in questo resoconto annuale anche i segnali identificati nell'analisi dei dati relativi al primo semestre 2005.

- **Acido niflumico e porpora allergica**
- **Atorvastatina e glicosuria**
- **Atorvastatina e ginecomastia**
- **Betabloccanti e depressione (e altre reazioni psichiatriche)**
- **Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola**
- **Bupivacaina e inefficacia del farmaco**
- **Ciprofloxacina e infarto cerebrale**
- **Claritromicina (e altri macrolidi) e alterazioni del gusto e dell'olfatto**
- **Derivati dell'ergot (cabergolina, pergolide) e reazioni fibrotiche**
- **Drospirenone/etinilestradiolo e gravidanza indesiderata**
- **Enfuvirtide e shock anafilattico**
- **FANS e amenorrea**
- **Fluoroquinoloni e shock anafilattico**
- **Infliximab e carcinoma del tratto GI**
- **Levofloxacina e disfonia**
- **Paracetamolo e CID (coagulazione intravasale disseminata)**
- **Statine e reazioni psichiatriche**
- **Telitromicina e disturbi visivi**



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Acido niflumico e porpora allergica

Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Atorvastatina e glicosuria

Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Atorvastatina e ginecomastia

Nella banca dati del GIF sono presenti tre segnalazioni di ginecomastia da atorvastatina (una nel corso del 2005): in due pazienti (62 e 58 anni) la reazione avversa era insorta dopo circa 30 giorni dall'inizio della terapia, mentre nel terzo caso (65 anni) si era sviluppata a distanza di 9 mesi dall'aumento della dose da 10 a 20 mg die. In tutti i pazienti era stata eseguita un'ecografia mammaria con esito negativo; nei primi due casi la reazione era migliorata alla sospensione del farmaco, nel terzo caso la terapia non era stata interrotta, ma, secondo il medico segnalatore, la reazione aveva comunque evidenziato segni di miglioramento.

Nessuna segnalazione è invece pervenuta per le altre statine presenti in commercio.

La scheda tecnica dell'atorvastatina non riporta la ginecomastia tra i possibili effetti indesiderati.

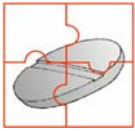
Nella letteratura scientifica non sono stati riportati a tutt'oggi dati sulla possibile correlazione tra atorvastatina e ginecomastia. La comparsa di questo evento avverso è invece stata descritta per simvastatina e pravastatina.

Il sistema australiano di farmacovigilanza (ADRAC) [1], dal 1990 al 1995 ha ricevuto in totale 1142 segnalazioni di sospette reazioni avverse da simvastatina, tra cui 11 casi di ginecomastia. I pazienti coinvolti presentavano un'età compresa tra 52 e 80 anni (mediana: 68 anni) ed avevano assunto il farmaco per un periodo di 2-10 mesi (mediana: 5 mesi). In 5 casi la simvastatina era l'unico farmaco segnalato ed in altri 4 quello più fortemente implicato nell'insorgenza della reazione. Al momento della segnalazione, la ginecomastia si era risolta in 1 solo paziente, mentre negli altri casi è regredita più lentamente.

Un case report ha descritto la comparsa di ginecomastia in seguito all'assunzione di pravastatina [2]. La reazione si è sviluppata in un paziente di 46 anni in trattamento con allopurinolo da parecchi anni per iperuricemia e con pravastatina da 5 mesi per ipercolesterolemia. Sebbene la ginecomastia sia nota anche per l'allopurinolo, la correlazione temporale ha suggerito l'opportunità di sospendere solo il trattamento con pravastatina, a cui è seguita la risoluzione della reazione a distanza di alcuni mesi.

Bibliografia

1) Australian Adverse Drug Reaction Bulletin. Simvastatin and adverse endocrine effects in men. 1995; 14 (3)



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

2) La Presse Médicale. Gynécomastie attribuable à la pravastatine. 1999; 28 (15): 787

Betabloccanti e depressione

Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Bifosfonati e osteonecrosi della mandibola

Questa associazione è stata più volte commentata nei precedenti rapporti; l'ultimo commento è stato fatto nel primo semestre 2005. Ripresentiamo ora i dati aggiornati. Attualmente la banca dati GIF comprende 57 segnalazioni di osteite, osteonecrosi o osteomielite da bifosfonati così suddivise:

Principio attivo	osteite	osteomielite	osteonecrosi
acido alendronico	1		1
acido pamidronico	1	4	1
acido zoledronico		6	23
acido pamidronico + acido zoledronico	1	5	14

Per il commento rimandiamo a quanto scritto nel precedente resoconto.

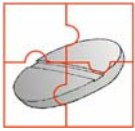
Bupivacaina e inefficacia del farmaco

Questa associazione era stata commentata già nel primo semestre 2005 a cui rimandiamo. Sono però giunte molte nuove segnalazioni. Attualmente nell'intero database sono presenti 36 segnalazioni associate alla bupivacaina. Queste includono 16 segnalazioni di "medicina inefficace", 3 segnalazioni di risposta terapeutica ridotta e 2 di effetto terapeutico inatteso.

Dopo le 8 segnalazioni di inefficacia pervenute dal Friuli Venezia Giulia nel corso del primo semestre 2005, nel corso del secondo ne sono giunte 3 dall'Emilia Romagna, 2 dal Veneto e 4 dalla Sicilia.

Nel "Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program" database, che raccoglie segnalazioni di reazioni avverse registrate in Canada dal 1965, sono presenti numerose segnalazioni aventi come farmaco sospetto la bupivacaina. La maggior parte delle segnalazioni sono relative a casi di mancata efficacia del farmaco e, come per le segnalazioni italiane, vi sono segnalazioni per diversi dosaggi di bupivacaina e per svariate vie di somministrazione (intratecale, subaracnoidea ed epidurale) (vedi www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index_e.html accesso effettuato il 14/05/2006).

Nel mese di aprile 2006 il problema della mancata efficacia da bupivacaina, in particolare nell'associazione con il destrosio per l'anestesia spinale nel taglio cesareo, è stato sollevato dal Centro nazionale di farmacovigilanza del Sud Africa. Nessuna pubblicazione è però al momento disponibile.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Ciprofloxacina e infarto cerebrale

Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Claritromicina (e altri macrolidi) e alterazioni del gusto e dell'olfatto

Nel 2005 sono pervenute al GIF 2 segnalazioni, provenienti dal Friuli Venezia Giulia e dalla Sicilia, di perdita totale e concomitante di gusto e olfatto associate a trattamento con claritromicina. La tabella sottostante riassume le segnalazioni di alterazioni di gusto e olfatto associate a macrolidi:

Principio attivo	Gusto: alterazioni	Olfatto: alterazioni	Gusto e olfatto: alterazioni
Azitromicina	1		1
Claritromicina	11	1	6
Roxitromicina		1	1
Telitromicina			1

Molti dei casi riportati segnalano una perdita totale di gusto e olfatto e non solo una alterazione sensoriale. La disfunzione è insorta anche dopo 1 solo giorno di terapia e complessivamente soltanto per 6 casi è stata riportata la guarigione. I dati di follow up, disponibili per 3 casi rispettivamente dopo 4 mesi, 8 mesi e 3 anni, hanno evidenziato una reazione persistente (possibile alterazione irreversibile).

La claritromicina ha un numero maggiore di segnalazioni, molte delle quali riporta una perdita concomitante dei due sensi.

In letteratura è molto difficile trovare informazioni su queste reazioni. La banca dati Micromedex riporta per la claritromicina solo le alterazioni del gusto, con una incidenza che nei trial clinici arriva al 13% (Product Information: Biaxin(R), clarithromycin. Abbott Laboratories, North Chicago, IL, 2002b).

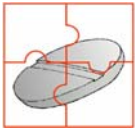
La scheda tecnica della claritromicina riporta le alterazioni del gusto, di solito in concomitanza con quelle dell'olfatto. Alterazioni del gusto sono riportate anche nelle schede di altri macrolidi (azitromicina, roxitromicina e telitromicina).

Nessun case report in letteratura riporta a nostra conoscenza una perdita irreversibile dei due sensi.

Il follow-up di alcuni casi ha evidenziato una persistenza dell'effetto a tre anni, e questa persistenza può ovviamente modificare la valutazione di gravità della reazione.

La banca dati dell'OMS, che raccoglie le segnalazioni mondiali di reazioni avverse da farmaci riporta molte segnalazioni con alterazioni di gusto e olfatto da macrolidi, riassunte nella tabella sottostante.

Le reazioni sono classificate secondo la terminologia WHO-ART e non è quindi possibile distinguere tra perdita totale e parziale dell'olfatto (entrambe codificate come parosmia). Anche se non abbiamo il denominatore (numero



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

degli esposti) i dati sembrano indicare un maggiore rischio legato alla claritromicina rispetto agli altri macrolidi.

Principio attivo	Parosmia	Perdita del gusto	Alterazioni del gusto
Azitromicina	148	136	137
Claritromicina	246	235	1295
Eritromicina	27	20	45
Roxitromicina	113	76	53
Telitromicina	11	7	33

Le segnalazioni provengono da diversi Paesi e riportano spesso entrambe le alterazioni (gusto e olfatto) nello stesso paziente. Infine claritromicina e roxitromicina hanno il maggior numero di segnalazioni con parosmia "persistente".

Derivati dell'ergot (cabergolina, pergolide) e reazioni fibrotiche

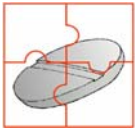
Nel resoconto del primo semestre 2005 abbiamo commentato l'associazione di derivati dell'ergot (cabergolina e pergolide) con valvulopatie cardiache. Questa associazione, in particolare l'associazione con la pergolide, era stata commentata dal centro di farmacovigilanza francese (avviso dell'Agence Francaise de Sécurité Sanitaire Des Produits de Santé – AFSSAPS – 3 gennaio 2005), da quello australiano (Australian Adverse Reactions Bulletin, 2004; 23:14) e in precedenza da quello canadese (Dear Healthcare Professional Letter, aprile 2003) e statunitense (Dear Healthcare Professional letter dell'FDA, 24 febbraio 2003). La stessa AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) aveva pubblicato una nota informativa importante su pergolide e valvulopatie cardiache (20 dicembre 2004).

Gli australiani nel febbraio di quest'anno (Australian Adverse Reactions Bulletin, 2006; 25:3) hanno riportato l'attenzione su questi farmaci e sulla loro associazione con complicazioni fibrotiche quali la pericardite e la fibrosi retroperitoneale o pleurica.

Non è noto se la valvulopatia cardiaca a carattere fibrotico sia correlata a queste altre reazioni fibrotiche, che rappresentano reazioni avverse ben note anche se molto rare per tutti i derivati dell'ergot [1-3].

Non esistono studi che valutino l'incidenza di questa reazione avversa. La fibrosi retroperitoneale idiopatica secondo uno studio finlandese ha una incidenza di 0,1/100.000 persone-anno e una prevalenza di 1,38 per 100.000 abitanti [4]. La fibrosi retroperitoneale secondaria può essere causata da farmaci (derivati dell'ergot, metildopa, idralazina, analgesici, beta-bloccanti) ma anche da altri fattori (tumori, infezioni, radioterapia, ecc.). Il meccanismo d'azione non è noto ma è probabilmente mediato dalla serotonina [5].

La tabella sottostante elenca le reazioni fibrotiche e le valvulopatie associate ai derivati dell'ergot attualmente presenti nella banca dati del GIF.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

	bromocriptina	cabergolina	pergolide
ANOMALIE DELLE VALVOLE CARDIACHE		1	
FIBROSI ENDOCARDICA		1	1
FIBROSI POLMONARE	1		1
INFILTRATO POLMONARE		1	
INSUFFICIENZA CARDIACA		1	
INSUFFICIENZA CARDIACA DESTRA		1	3
INSUFFICIENZA CIRCOLATORIA	1		
INSUFFICIENZA MITRALICA		9	6
PERICARDITE		1	1
POLMONITE		1	
VALVOLA AORTICA: INSUFFICIENZA		7	5
VALVOLE POLMONARI: PATOLOGIA		1	
VERSAMENTO PLEURICO	1	1	2

Bibliografia

- 1) Frans E, Dom R, Demedts M. Pleuropulmonary changes during treatment of Parkinson's disease with a long-acting ergot derivative, cabergoline. Eur Respir J 1992; 5: 263-265
- 2) Pfitzenmeyer, P; Foucher, P; Dennewald, G, "Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs" Eur Respir J 1996 pp. 1013-1019
- 3) Agarwal, P; Fahn, S; Frucht, SJ, "Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis" Mov Disord 2004 pp. 699-704
- 4) Uibu, T; Oksa, P; Auvinen, A, "Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis" Lancet 2004 pp. 1422-1426
- 5) Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. Lancet. 2006 Jan 21; 367(9506):241-51

Drospirenone/etinilestradiolo e gravidanza indesiderata

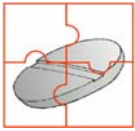
Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Enfuvirtide e shock anafilattico

Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Esomeprazolo e aggressività

Nel 2005 sono pervenute al GIF due segnalazioni di reazione aggressiva associata all'esomeprazolo. Le reazioni di questo tipo nell'intera banca dati sono tre. Non sono presenti reazioni simili per altri inibitori di pompa



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Uno dei casi segnalati questo semestre riguarda una paziente di 24 anni, che dopo un solo giorno di terapia con esomeprazolo per reflusso gastroesofageo riporta eccitamento psicomotorio e aggressività. Dopo la sospensione del farmaco la reazione è migliorata fino alla guarigione. Non erano riportati farmaci concomitanti nè eventuali condizioni concomitanti o predisponenti. La paziente ha rifiutato il rechallenge del farmaco.

Le altre due segnalazioni, provenienti entrambe dall'Emilia Romagna riguardano rispettivamente un uomo di 66 anni riportante depressione e aggressività e una donna di 83 anni riportante confusione, agitazione ed aggressività. In entrambi i casi il farmaco è stato sospeso e la reazione si è risolta.

I foglietti illustrativi delle specialità medicinali contenenti esomeprazolo riportano che le reazioni a carico del sistema nervoso centrale sono state osservate per la forma racemica (omeprazolo), ma che comunque possono manifestarsi anche con l'esomeprazolo. Reazioni come aggressività, agitazione, depressione, allucinazioni e confusione mentale reversibile si manifestano soprattutto nei pazienti gravemente ammalati.

Una ricerca in letteratura non ha peraltro evidenziato alcun lavoro riportante una reazione aggressiva associata a questo farmaco.

La banca dati dell'OMS riporta i seguenti casi di reazione aggressiva:

Principio attivo	N. casi
Esomeprazolo	12
Lansoprazolo	20
Omeprazolo	72
Pantoprazolo	8
Rabeprazolo	3

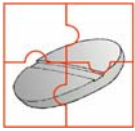
Non è ovviamente possibile sulla base di questi dati stimare l'incidenza di questa reazione.

FANS e amenorrea

L'associazione tra FANS e amenorrea era stata una prima volta commentata nel 2003. Lo scorso semestre, a seguito di una nuova segnalazione era stato fatto un nuovo commento. Non essendo arrivate in questo secondo semestre nuove segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Fluorochinoloni e shock anafilattico

Lo scorso semestre abbiamo commentato l'associazione tra fluorochinoloni e shock anafilattico. In questo secondo semestre sono giunte al GIF due nuove segnalazioni. Attualmente le segnalazioni di reazioni anafilattiche da fluorochinoloni sono così suddivise



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Principio attivo	REAZIONE ANAFILATTOIDE	SHOCK ANAFILATTICO
ciprofloxacina	4	3
levofloxacina	5	9
lomefloxacina	2	
moxifloxacina	4	5
norfloxacina	3	1
pefloxacina	1	
rufloxacina		2

Per quanto riguarda il commento rimandiamo a quanto già scritto l'ultima volta.

Infliximab e carcinoma del tratto GI

Associazione commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate altre segnalazioni rimandiamo a quel commento.

Levofloxacina e disfonia

Già nella relazione annuale del 2003 del GIF, si era commentata l'insorgenza di disfonia da levofloxacina, senza peraltro reperire informazioni aggiuntive nelle banche dati farmacologiche o, più in generale, nella letteratura scientifica.

Nel corso del 2005, sono pervenute altre 2 segnalazioni di disfonia da levofloxacina. In totale, nella banca dati GIF sono presenti 6 segnalazioni di disfonia da levofloxacina.

Le segnalazioni provengono dalla Lombardia (6) e dal Veneto (2), tutte da medici diversi. L'esito è sempre stato la guarigione. In un caso la reazione è comparsa dopo 20 minuti dalla somministrazione.

Si tratta di una reazione avversa non grave e non presente nella scheda tecnica delle specialità medicinali a base della levofloxacina.

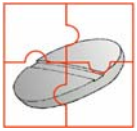
L'unica informazione aggiornata è stata reperita nella banca dati Micromedex vol. 128, secondo cui tale effetto collaterale potrebbe verificarsi in casi rari con l'utilizzo del farmaco (Prod Info Levaquin(R), 2004).

Sarebbe opportuno continuare a monitorare l'andamento della segnalazione di questa ADR in maniera da raccogliere più informazioni possibili circa la potenziale relazione causale.

Paracetamolo e CID (coagulazione intravasale disseminata)

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è un processo sistemico che causa sia trombosi che emorragia.

La patogenesi della CID è principalmente determinata da una incontrollata ed eccessiva produzione di trombina, che porta ad una diffusa deposizione intravascolare di fibrina. La CID si manifesta nel corso di diverse condizioni



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

cliniche, tra cui in particolare sepsi, traumi massivi, neoplasie diffuse e complicanze ostetriche.(1)

Anche i pazienti con malattie epatiche sono predisposti a sviluppare una CID correlabile ad una condizione di "ipercoagulabilità".(2)

La CID è stata descritta in pazienti con epatite fulminante (3,4); è tuttavia opportuno ricordare che i difetti di coagulazione nell'insufficienza epatica grave sono spesso difficili da distinguere da quelli della CID. Una forma subclinica di CID si verifica comunemente anche nella cirrosi epatica.(5)

Sebbene la CID sia stata evidenziata in pazienti con necrosi epatica moderata o severa da sovradosaggio di paracetamolo (6,7) e che alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti siano riportate nella scheda tecnica del farmaco anche a dosi terapeutiche, in letteratura non vi sono riscontri di una relazione diretta tra assunzione di paracetamolo e sviluppo di CID.

Nel database del GIF, vi sono tre segnalazioni di CID in corso di trattamento con paracetamolo (una pervenuta nel 2005).

In un caso, la CID si è sviluppata in un bambino di 19 mesi in seguito a sovradosaggio di paracetamolo, somministrato come antipiretico per 3 giorni per via rettale. Il quadro clinico era compatibile con epatite fulminante ed iniziale CID. La reazione avversa ha richiesto il ricovero del paziente e ne ha messo in pericolo la vita; a seguito della sospensione del farmaco e dell'adozione di una terapia specifica, la reazione era in netto miglioramento al momento della segnalazione.

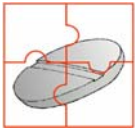
Un secondo caso riguarda una donna di 58 anni che in seguito all'assunzione di dosi terapeutiche di paracetamolo, metamizolo e cefixima per febbre di ndd, ha sviluppato dopo poche ore una CID con esito fatale. Gli esami ematici hanno rivelato un'alterazione degli indici di coagulazione ed una marcata trombocitopenia. Quest'ultima è peraltro riportata in letteratura (8) e nelle schede tecniche anche di cefixima e metamizolo. Pertanto sulla base dei dati disponibili nella scheda di segnalazione non è possibile correlare direttamente la CID unicamente a paracetamolo.

La terza segnalazione riguarda una donna di 68 anni, sottoposta ad intervento di splenectomia tre anni prima. La paziente, che aveva manifestato una pregressa condizione febbrile era poi andata incontro a shock, CID, insufficienza renale acuta ed insufficienza respiratoria con esito fatale.

Malgrado la segnalazione riporti il paracetamolo (assunto in dose unica) come farmaco sospetto, la correlazione tra il farmaco e coagulazione intravascolare disseminata non è chiaramente definibile in quanto sono presenti condizioni cliniche potenzialmente in grado di indurre CID.

Bibliografia

1. UpToDate 2006.
2. Harrison. Principi di Medicina Interna. XVI Ed.: 785-787.
3. Langley PG, Forbes A, Hughes RD, Williams R. Thrombin-antithrombin III complex in fulminant hepatic failure: evidence for disseminated intravascular coagulation and relationship to outcome. Eur J Clin Invest 1990; 20: 627-31.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

4. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of emostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 403.
5. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 531.
6. Read RB, Tredger JM, Williams R. Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose. *Hum Toxicol* 1986; 5: 201-6.
7. Thornton JR, Losowsky MS. Severe thrombocytopenia after paracetamol overdose. *Gut* 1990; 31: 1159-60.
8. Micromedex, Volume 127.

Statine e reazioni psichiatriche

Nel resoconto del primo semestre abbiamo commentato l'associazione fra l'assunzione di statine e reazioni psichiatriche quali l'insonnia, l'anoressia, l'agitazione e la depressione.

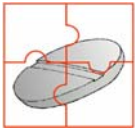
In questo secondo semestre sono giunte nuove segnalazioni. Attualmente la banca dati GIF contiene 75 segnalazioni di reazioni psichiatriche (System Organ Class=0500) associate alle statine così suddivise:

Principio attivo	N. segn
atorvastatina	27
cerivastatina	7
fluvastatina	9
pravastatina	6
rosuvastatina	8
simvastatina	18
Totale	75

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

Il commento a queste reazioni fatto lo scorso semestre rimane tuttora valido e a quello rimandiamo.

Reazione	atorv	ceriv	fluva	prava	rosuv	simva
AGITAZIONE	4	1	1	1		3
ALLUCINAZIONE					1	1
AMNESIA	1					
ANORESSIA	1	1	1		1	2
ANSIA					1	
APPETITO: AUMENTO					1	
CONFUSIONE	1		1	2	2	
EUFORIA	1					
IMPOTENZA	5		1	1		3



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Reazione	atorv	ceriv	fluva	prava	rosuv	simva
INSONNIA	13	2	4	4	1	8
LABILITA' EMOTIVA		1				
LIBIDO: RIDUZIONE						1
NERVOSISMO	2				1	3
PARONIRIA	3			1		1
PENSIERO: ANOMALIE		1	1			
SOGNO: ALTERAZIONI			1			
SONNOLENZA	1	1	1		1	2
SUICIDIO: TENTATIVO DI					1	

Telitromicina e disturbi visivi

I disturbi visivi causati dall'utilizzo di telitromicina rappresentano una serie di disturbi noti e non comuni, descritti nella scheda tecnica del farmaco.

Nel corso del 2005 sono pervenute al GIF 14 segnalazioni di disturbi visivi legati alla telitromicina comprendenti 12 anomalie della visione (molto spesso viene riportato un offuscamento della visione) e 2 problemi nell'accomodazione. Nel totale della banca dati sono presenti 37 segnalazioni di disturbi visivi legati a questo farmaco.

Le reazioni avverse oculari non gravi da telitromicina sono già state commentate sul bollettino FOCUS (maggio 2002 e febbraio 2003) e sul resoconto del GIF del 2002.

La banca dati Micromedex riporta: visione offuscata, diplopia e difficoltà nell'accomodazione tra gli effetti avversi a carico dell'occhio segnalati durante la terapia con telitromicina.

In un articolo del 2005 si riporta che questo tipo di disturbo interessa circa l'1,1% dei pazienti trattati con il farmaco. Tuttavia, si tratta di reazioni non gravi, transitorie e di lieve entità che normalmente compaiono entro poche ore dall'assunzione del farmaco e si risolvono completamente entro poche ore (J Allergy Clin Immunol. 2005 Feb; 115(2):S1-13).