

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

L'informazione di ritorno in farmacovigilanza

Per ridurre il fenomeno della sottosegnalazione di reazioni avverse da farmaci secondo l'OMS è necessario: semplificare le modalità di segnalazione e dare riscontro al segnalatore (*feedback*); garantire un'educazione continua sulla sicurezza dei farmaci e sui benefici che il sistema di segnalazione spontanea può apportare alla comunità; coinvolgere progressivamente i segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida diffusione dei risultati ottenuti.

Alla luce di tali premesse, nel 2002 la Società italiana di medicina generale (SIMG), in accordo con la Società italiana di farmacologia (SIF), ha creato *Pharmasearch*, una rete di medici di medicina generale segnalatori con lo scopo di migliorare la quantità e la qualità delle segnalazioni tra i medici di famiglia, fornendo loro un'educazione continua sulla sicurezza e sull'uso razionale dei farmaci. I medici che aderiscono al progetto ricevono, per ciascuna segnalazione inviata alla rete, una risposta personalizzata e qualificata con un commento alla reazione segnalata, sulla base dei dati disponibili in letteratura e nelle banche dati. I partecipanti ricevono anche report di aggiornamento mensili, semestrali, annuali e un bollettino - *Inform@rete* - con argomenti e notizie dalla letteratura scientifica e dalle agenzie regolatorie internazionali.

A oggi (luglio 2009) la rete *Pharmasearch* conta 370 medici che hanno inviato 3.438 schede di segnalazione; nel corso dei primi sette anni di attività i partecipanti hanno contribuito per quasi un quarto (22%) del totale delle segnalazioni nazionali della medicina generale (vedi tabella).

L'IMPORTANZA DEL FEEDBACK

Il contributo della rete *Pharmasearch* al sistema nazionale di farmacovigilanza si è anche concretizzato nella pubblicazione di alcuni *case report* di particolare interesse su riviste internazionali.

Il crescente numero di medici di medicina generale partecipanti ha portato all'attivazione di centri locali in Liguria, Toscana e Lombardia che si affiancano a quello coordinatore di Messina. Inoltre due regioni (Sicilia e Toscana) hanno istituzionalizzato il metodo *Pharmasearch* di informazione di ritorno al segnalatore.

Achille Patrizio Caputi
presidente SIF

SEGNALAZIONI DA PARTE DI MMG

Anno	Numero segnalazioni Pharmasearch	Numero totale segnalazioni	%
2002	566	4.121	13,7
2003	568	2.527	22,5
2004	503	1.957	25,7
2005	403	1.406	28,7
2006	413	1.442	28,6
2007	478	1.826	26,2
2008	368	1.737	21,1

IN PRIMO PIANO

Una scheda per le segnalazioni da vaccino pandemico

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse sono una fonte rilevante di informazioni dopo l'autorizzazione di qualsiasi nuovo farmaco o vaccino. Le prove disponibili sulla sicurezza del vaccino contro il virus H1N1 sono inevitabilmente limitate; indispensabile sarà il contributo degli operatori sanitari nel segnalare le reazioni avverse osservate e in particolare le reazioni avverse gravi o fatali, quelle gravi e inattese e gli eventi avversi di particolare interesse (neurite, convulsioni, anafilassi, encefalite, vasculite, sindrome di Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti e fallimenti vaccinali). È stata predisposta dall'AIFA una scheda ad hoc per la rilevazione delle sospette reazioni avverse a vaccino pandemico, mentre per le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini antinfluenzali stagionali andrà utilizzata la scheda ordinaria.

La disponibilità di dati parziali non deve ritardare la trasmissione. Ulteriori elementi possono essere inviati in seguito, a breve distanza, ma dovranno sempre essere riportate, oltre alla reazione, l'età (o la data di nascita), le date di somministrazione del vaccino e di insorgenza della reazione, il numero di lotto e l'assenza o presenza di fattori di rischio. Particolare attenzione andrà posta nel rilevare eventuali condizioni cliniche preesistenti, terapie o eventuali vaccinazioni concomitanti. Nel caso delle gestanti sarà opportuno fornire anche il follow up a distanza sull'esito della gravidanza. Per agevolare le attività di monitoraggio, l'AIFA ha previsto due possibilità per segnalare: compilazione della scheda e trasmissione via fax o via e-mail al responsabile di farmacovigilanza locale oppure inserimento diretto in rete da parte del segnalatore. Entrambe le schede e ulteriori informazioni sulle modalità di monitoraggio sono disponibili sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it/allegati/scheda_vaccini.pdf).

Carmela Santuccio

- 2 Contraccettivi orali e trombosi: i dati dalla letteratura
- 4 Agranulocitosi da farmaci
- 7 Osteonecrosi della mandibola anche con i farmaci biologici
- 8 Le segnalazioni dei pazienti sono una risorsa da stimolare

REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA SEMPRE AGGIORNATE NELLA VERSIONE ON LINE DI REAZIONI. BASTA REGISTRARSI NEL SITO <http://aifa.progettoecce.it> PER ACCEDERE GRATUITAMENTE ALLA NEWSLETTER DELL'AIFA

Corticosteroidi e polmonite

OBIETTIVI L'impiego dei corticosteroidi per via inalatoria nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) continua a essere valutato con riserva per il possibile aumento del rischio di polmonite. Per chiarire la fondatezza di tale preoccupazione è stata condotta una revisione della letteratura con metanalisi.

METODI Sono stati selezionati sette studi clinici che si riferivano ai dati raccolti in circa 30 paesi di confronto tra budesonide per via inalatoria e placebo in pazienti con BPCO. Negli studi, il follow up non era inferiore a sei mesi e l'insorgenza di polmonite è stata ricercata tra gli eventi collaterali segnalati nel corso della sperimentazione o entro 15 giorni dal termine.

RISULTATI L'analisi dei dati aggregati ha consentito di valutare un'esposizione al trattamento pari a 5.212 anni-paziente. Non si è osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di polmonite, classificata sia come evento avverso (hazard ratio 1,05) sia come evento avverso grave, tale cioè da richiedere il ricovero in ospedale o da portare al decesso (hazard ratio 0,92). Non era diverso tra i gruppi neppure il momento di comparsa della malattia.

COMMENTO Nei pazienti con BPCO il trattamento anche prolungato con budesonide per via inalatoria non comporta il temuto aumento del rischio di sovrinfezioni polmonari. I dati della metanalisi considerata sono in contrasto con quelli di due metanalisi precedenti, che hanno preso in considerazione gli effetti di diversi corticosteroidi per via inalatoria. Sono quindi necessari ulteriori studi.

 Sin D, Tashkin D, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.

Utili informazioni su contraccettivi orali e trombosi

OBIETTIVI Le prime segnalazioni di un'associazione tra contraccettivi orali ed eventi tromboembolici risalgono agli anni sessanta; successivi studi di conferma hanno stimato un aumento del rischio da 2 a 6 volte, secondo le combinazioni estro-progestiniche utilizzate. Due ampi studi osservazionali di popolazione recentemente pubblicati sul *British Medical Journal* hanno riesaminato la questione.

METODI Al primo studio, con disegno caso-controllo, hanno partecipato donne sotto i 50 anni (1.524 al primo episodio di trombosi venosa profonda e 1.760 controlli) reclutate in sei centri olandesi. Il secondo studio, condotto in Danimarca dal 1995 al 2005, ha analizzato una coorte di donne tra i 15 e i 49 anni per un totale di 3,3 milioni di anni-persona trattata con contraccettivi orali.

RISULTATI Tra le donne olandesi, l'uso di contraccettivi orali comportava un aumento significativo del rischio di trombosi venosa (odds ratio: 5, limiti di confidenza al 95% da 4,2 a 5,8), peraltro con differenze significative in base al tipo di progestinico (odds ratio: levonorgestrel 3,6; gestodene 5,6; desogestrel 7,3; ciproterone acetato 6,8 e drospirenone 6,3) e alle dosi di etinilestradiolo. Anche il progredire dell'età, la familiarità per malattie tromboemboliche e i primi mesi di utilizzo del farmaco si associavano a un aumento del rischio.

Nella coorte danese, si sono verificati 4.213 eventi tromboembolici (2.045 con contraccettivi orali) con un rischio assoluto di 6,29 casi su 10.000 donne nel gruppo di trattamento e 3,01 casi in quello di controllo. Anche in questo studio il rischio relativo declinava con la dose di estrogeno e con la durata dell'uso della pillola. Ancora una volta era rilevante il tipo di progestinico contenuto nell'associazione (rischio relativo: norgestimate 1,19; desogestrel 1,82; gestodene 1,86; drospirenone 1,64; ciproterone 1,88).

COMMENTO Il rischio di tromboembolia venosa indiscutibilmente associato alla contraccezione orale può essere contenuto con la scelta del progestinico e la riduzione del contenuto estrogenico. In caso di predisposizione su base genetica a eventi trombotici, i contraccettivi orali combinati andrebbero evitati eventualmente a favore di un contraccettivo solo progestinico o di un dispositivo intrauterino.

 Lidegaard O, Lokkegaard E, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Brit Med J* 2009;339:b2890.

 Van Hylckama A, Helmerhorst F, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Brit Med J* 2009;339:b2921.

Vaccino anti HPV: i nuovi dati di sorveglianza

OBIETTIVI L'immissione in commercio del vaccino contro l'HPV come prevenzione del carcinoma della cervice uterina ha destato grandi attese ma anche molte polemiche. La pubblicazione dei dati sulla sicurezza nella somministrazione di oltre 23 milioni di dosi negli Stati Uniti fornisce ulteriori elementi, anche perché accompagnata sulla rivista *JAMA* da un editoriale in cui due ricercatori statunitensi criticano le strategie commerciali adottate dalla casa produttrice.

METODI Le informazioni derivano dal VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) il sistema di farmacovigi-

lanza volontario e non stimolato che fa capo alla FDA statunitense.

RISULTATI Le segnalazioni complessive sono state 12.424 (53,9 ogni 100.000 dosi distribuite). Le frequenze di reazioni avverse per 100.000 dosi distribuite erano le seguenti: sincope 8,2; reazioni locali in sede di iniezione 7,5; capogiri 6,8; nausea 5,0; cefalea 4,1; reazioni di ipersensibilità 3,1; orticaria 2,6; tromboembolia venosa, manifestazioni autoimmuni o sindrome di Guillain-Barré 0,2; anafilassi e morte 0,1; mielite trasversa e pancreatite 0,04; disturbi del motoneurone 0,009. Analiz-

Con gli antidepressivi il rischio di suicidio si riduce con l'età

OBIETTIVI L'associazione tra assunzione di farmaci antidepressivi e ideazione o comportamenti suicidari in bambini e adolescenti era già emersa nel 2003 e aveva indotto la FDA a una metanalisi della letteratura, con conferma del sospetto (rischio relativo 1,95 rispetto al non trattamento). Nel 2005 si era provveduto a segnalare tale rischio nel foglietto illustrativo dei medicinali. Nel 2006 un'analoga metanalisi nell'adulto aveva portato a risultati non conclusivi, per cui era necessaria un'ulteriore verifica, ora conclusa dalla stessa FDA.

METODI Sono stati individuati con una ricerca in letteratura 372 studi controllati e randomizzati in doppio cieco in cui erano stati utilizzati gli antidepressivi nell'adulto. I 99.231 partecipanti erano per il 63,1% donne e avevano un'età mediana di 42 anni. Le indicazioni al trattamento erano: depressione maggiore (45,6%), altre forme di depressione (4,6%), altri disturbi psichiatrici (27,6%) e disturbi non psichiatrici (22,2%).

RISULTATI Si sono verificati 8 casi di suicidio, 134 tentativi di suicidio, 10 preparazioni al suicidio senza esiti ulteriori e 378 casi di ideazione suicidaria. I dati aggregati non indicavano nell'insieme un aumento del rischio con l'uso degli antidepressivi. Nell'analisi per sottogruppi, nei soggetti trattati per indicazioni non psichiatriche le ideazioni o i comportamenti suicidari si sono manifestati raramente. Nei soggetti con disturbi psichiatrici è emersa invece una relazione con l'età. Infatti il rischio era più elevato sotto i 25 anni (odds ratio per ideazione e comportamenti nell'insieme 1,62; per soli comportamenti 2,30) che nei soggetti di 25-64 anni (odds ratio 0,79 e 0,87 rispettivamente). Dopo i 65 anni l'impiego di antidepressivi si associava a una riduzione del rischio suicidario (0,37 e 0,06, rispettivamente). Considerando l'età come una variabile continua, il rischio di ideazione e comportamenti suicidari nell'insieme si riduceva del 2,6% per ogni anno anagrafico ($p=0,0001$) e quello di soli comportamenti del 4,6% ($p=0,001$). Non sono emerse associazioni preferenziali tra farmaci e classi di farmaci e il rischio suicidario.

COMMENTO Nei pazienti con disturbi psichiatrici il rischio di suicidio associato all'uso di antidepressivi dipende dall'età. Nei giovani sotto i 25 anni è paragonabile a quello già noto nei bambini e negli adolescenti. Negli anziani gli antidepressivi sembrano invece avere un effetto protettivo sui comportamenti suicidari.

 Stone M, Laughren T, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *Brit Med J* 2009;339:b2880.

sembrano rassicuranti

zando questi dati emergeva però una frequenza superiore a quella attesa solo per i casi di sincope e di tromboembolia venosa.

COMMENTO Il primo ampio studio, dopo la distribuzione sul mercato del vaccino anti HPV, conferma sostanzialmente il profilo di sicurezza emerso negli studi pre commercializzazione. Spicca tuttavia un eccesso di casi di sincope e di disturbi tromboembolici. Per le caratteristiche del sistema di farmacovigilanza d'oltreoceano non si può peraltro escludere una sottostima degli eventi avversi. Resta aperta la di-

scussione sull'uso di questo vaccino nelle popolazioni occidentali dove il cancro della cervice uterina ha una bassa incidenza grazie allo screening efficace con il Pap test. Secondo gli autori dell'editoriale meglio sarebbe destinare il vaccino alle popolazioni dei paesi in via di sviluppo dove l'infezione da HPV è endemica.

 Slade B, Leidel L, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-7.

 Rothman S, Rothman D. Marketing HPV vaccine. Implications for adolescent health and medical professionalism. *JAMA* 2009;302:781-6.

Fibrillazione atriale da rimonabant

OBIETTIVI Il rimonabant è un antagonista dei recettori dei cannabinoidi che unisce a una provata efficacia sul controllo del sovrappeso il rischio di reazioni avverse. Si tratta di effetti psichiatrici (nel 50% circa dei trattati), effetti gastrointestinali e disfunzione erettile (questi ultimi circa triplicati rispetto al non trattamento). Anche se nell'ottobre del 2008 l'EMEA ne ha disposto la sospensione con ritiro dal commercio, è probabile che resti disponibile per l'acquisto in Internet.

METODI Un cardiologo svizzero ha riportato due casi di fibrillazione atriale in pazienti trattati con rimonabant (20 mg al giorno) e ha effettuato una revisione della letteratura al riguardo.

RISULTATI Dopo il primo mese di trattamento entrambi i pazienti avevano ottenuto un discreto calo ponderale, riferendo però anche nausea, palpitazioni e dispnea da sforzo. La fibrillazione atriale è stata riscontrata in un caso dopo cinque settimane di terapia, nell'altro dopo tre. Il farmaco è stato perciò sospeso e impostata una terapia anticoagulante e antiaritmica, con ripristino del ritmo sinusale in due settimane.

La revisione della letteratura ha individuato 1.487 eventi avversi da rimonabant su 4.672 soggetti trattati in circa cinque anni. Gli eventi cardiovascolari erano pochi (3 casi di arresto cardiaco, 1 di scompenso cardiaco, 1 di infarto del miocardio e 1 di ictus) e la fibrillazione atriale non era mai stata segnalata.

COMMENTO Gli effetti indesiderati cardiovascolari di un farmaco non cardiaco sono imprevedibili. Nel caso del rimonabant, la segnalazione di una associazione con l'insorgenza di fibrillazione atriale fa seguito a quella di altri frequenti e importanti effetti avversi. Gli autori dello studio ipotizzano un legame causale tra la comparsa di fibrillazione e gli elevati livelli di acidi grassi liberi riscontrati con l'assunzione del farmaco: si creerebbe una disfunzione del microcircolo con alterazioni delle proprietà elettro-meccaniche del miocardio che scatenerrebbe la fibrillazione atriale.

 Cocco G, Chu D. Rimonabant may induce atrial fibrillation. *Brit Med J* 2009;338:b1061.

Vengono presentati in questa rubrica casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente.

Si invitano i lettori a inviare in redazione nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di Mauro Venegoni

Una aste

La storia

Mario, 57 anni, diabetico, in terapia con glibenclamide e metformina, è iperteso e dislipidemico. Il diabetologo consiglia una terapia con acido acetilsalicilico 100 mg al giorno come antiaggregante. Mario però ha sofferto in passato di gastrite e una terapia a base di antinfiammatori non precisati gli aveva aumentato i disturbi gastrici. Il medico di famiglia di Mario, visti i precedenti, sostituisce l'acido acetilsalicilico con la ticlopidina, 250 mg due volte al giorno. Nei primi giorni di terapia Mario sta bene, dopo qualche settimana però compare una certa astenia. Il medico curante prescrive alcuni esami: i risultati sono tutti negativi, tranne una modesta anemia e un modica leucopenia (globuli bianchi $4.500/\text{mm}^3$), con formula invertita (linfociti 65%, granulociti neutrofili 35%).

Quando Mario porta i risultati degli esami al proprio medico non può astenersi dall'aggiungere che la stanchezza è sempre più marcata. Il medico si preoccupa e invia il paziente dall'ematologo. Durante la visita, eseguita qualche giorno dopo, un ulteriore esame mostra una marcata leucopenia (1.800 globuli bianchi/ mm^3) con neutropenia (neutrofili 15%) e sempre una modesta anemia. Mario viene pertanto ricoverato e sottoposto a una biopsia osteomidollare; il risultato è compatibile con una agranulocitosi da farmaci. L'ematologo aveva già sospeso la ticlopidina pensando al possibile legame tra farmaco e neutropenia.

Mario viene messo in isolamento, trattato con antibiotici a largo spettro e stimolatori delle colonie granulocitarie. Nel giro di qualche settimana i valori ritornano nella norma, per cui Mario viene dimesso e gli viene prescritta la terapia con acido acetilsalicilico con la raccomandazione di non sostituire tale antiaggregante.

Che cosa dice la letteratura

L'agranulocitosi, definita come una conta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9$ per litro è una rara evenienza clinica, e nel 70% dei casi è legata all'assunzione di farmaci. Oltre alla ticlopidina sono implicati più frequentemente antibio-

tici (cotrimossazolo e betalattamici), antiepilettici (carbamazepina e dintoina), antipiretici, antitiroidei (metimazolo) e spironolattone. In uno studio di popolazione¹ condotto in 17 centri di ematologia catalani è emerso che la ticlopidina era la maggiore responsabile dei casi, con un odds ratio di 103; in una revisione francese² alla stessa molecola veniva attribuito il 60% di tutte le agranulocitosi da farmaci. Anche in una revisione della letteratura effettuata nel 2005 da epidemiologi tedeschi³ la ticlopidina era citata come uno dei farmaci più coinvolti nell'agranulocitosi.

La ticlopidina causa neutropenia nel 2,4% dei pazienti trattati, normalmente entro i primi tre mesi di terapia.

Casi fatali di agranulocitosi sono stati segnalati a partire da tre o quattro settimane dall'inizio della terapia. I dati della FDA tra il 1992 e il 1997 mettono in luce 116 casi di agranulocitosi, con 22 decessi.

La sintomatologia è molto varia-

bile. Sebbene l'agranulocitosi da farmaci possa essere asintomatica, la gravità della neutropenia porta spesso a sepsi grave con febbre di origine sconosciuta, setticemia, shock settico o infezione localizzata (faringiti, infezioni cutanee di vario tipo, polmonite).

Le revisioni della letteratura indicano che nel corso degli anni la mortalità seguente ad agranulocitosi da farmaci è diminuita (da un 7% a un 5%). I fattori prognostici negativi sono l'età superiore ai 65 anni, la conta dei neutrofili sotto i $100/\text{mm}^3$, lo stato di sepsi o shock settico e gravi comorbilità come l'insufficienza renale.

La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione altre cause di neutropenia acquisita. Le malattie più comuni da sospettare sono infezioni, mielodisplasia, aplasia pura della serie bianca e neutropenia cronica idiopatica. La diagnosi di agranulocitosi da farmaci può essere sospettata con la raccolta attenta dell'anamnesi e la sintomatologia, ma va confermata con l'esame del midollo osseo. Quando presente un'infezione, può non essere chiaro se l'infezione sia dovuta o sia invece la causa della neutropenia.

La diagnosi è certa quando sono presenti: basso numero o assenza di granulociti neutrofili; assenza di anemia o piastrinopenia; un midollo ipocellulare che mostra una

L'AGRANULOCITOSI PUO' ESSERE ASINTOMATICA

Nella scheda tecnica della ticlopidina è stata inserita la seguente raccomandazione: "E' necessario prima di iniziare la terapia e ogni 15 giorni durante i primi 3 mesi di trattamento, effettuare un controllo quindicinale della crasi ematica, con particolare riguardo alla conta dei globuli bianchi e delle piastrine". E' auspicabile che l'uso della ticlopidina diventi sempre più consapevole, anche alla luce dei gravi effetti avversi, anche se rari.

nia sospetta

eritropoiesi normale e normali megacariociti, ma pochi o nessun precursore dei granulociti; ritorno a una conta normale dei granulociti neutrofili dopo la sospensione del farmaco responsabile, con o senza l'uso concomitante di fattori stimolanti la crescita leucocitaria.

Gli esami indispensabili per questi pazienti comprendono: emocromo con formula ed esame dello striscio periferico; TC del torace per escludere la presenza di un timoma; colture batteriche e virali, se il paziente è febbrile; aspirato midollare e biopsia.

Dal punto di vista della prevenzione non c'è modo di individuare il raro paziente ad alto rischio per neutropenia o agranulocitosi da farmaci. Il monitoraggio dell'emocromo e della conta dei globuli bianchi viene usato per permettere una identificazione precoce della neutropenia, anche se il beneficio è incerto. A favore del monitoraggio ci sono molti studi nei quali l'identificazione della neutropenia prima dello sviluppo dell'infezione sintomatica si è rivelata utile, riducendo la morbilità e la mortalità. In caso di neutropenia grave il farmaco deve essere subito sospeso anche se, in presenza di più farmaci, può essere difficile identificare quello responsabile. Dopo la sospensione la neutropenia si risolve in circa due settimane, con grande variabilità da soggetto a soggetto (in uno studio su 61 pazienti il tempo medio di guarigione era di 12 giorni con un range da 3 a 56 giorni).⁵

Alcuni autori consigliano l'uso precoce di antibiotici a largo spettro, anche nei pazienti asintomatici se gravemente neutropenici.

Sebbene non siano disponibili studi clinici randomizzati, l'uso di fattori di crescita leucocitari può abbreviare il periodo di neutropenia, ridurre l'uso di antibiotici e ridurre la durata dell'ospedalizzazione, con una tossicità minima. In particolare, secondo Andersohn,³ i pazienti trattati con fattori stimolanti la crescita hanno una durata leggermente inferiore della neutropenia (8 giorni rispetto a 9) e, tra i pazienti asintomatici, una minore proporzione di infezioni o complicazioni fatali (14% rispetto a 29%).

SONO OBBLIGATORI CONTROLLI PERIODICI DELLA CRASI EMATICA

Il commento

L'agranulocitosi è una reazione avversa imprevedibile ma ben conosciuta della ticlopidina. Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 71 casi di agranulocitosi da ticlopidina e di questi 7 hanno avuto un esito fatale e 58 erano gravi. A questi vanno aggiunte 63 "neutropenie gravi".

Una caratteristica tutta italiana è l'uso molto diffuso della ticlopidina tanto che circa l'80% della ticlopidina mondiale è consumato in Italia. Si potrebbe pensare che l'uso "allargato" della ticlopidina sia dovuto alle restrizioni all'uso del clopidogrel, ma non è così. Anche prima della comparsa del clopidogrel sul mercato l'uso della ticlopidina in Italia era superiore alle ristrette indicazioni del farmaco. Se il favore della ticlopidina sia dovuto nel tempo a una buona campagna promozionale da parte dell'azienda produttrice o a un eccessivo timore della gastrolesività dell'acido acetilsalicilico non è dato sapere, ma è certo che, aumentando il numero dei pazienti esposti, aumenta anche il rischio di gravi e imprevedibili reazioni avverse come l'agranulocitosi, l'anemia aplastica, la piastrinopenia e l'epatite acuta.

ERRATA CORRIGE

Sul n.13 di *Reazioni*, a pag. 5, è stato scritto per errore che l'adrenalina deve essere somministrata sottocute, anziché per via intramuscolare. Ce ne scusiamo con i lettori e ci complimentiamo con tutti quelli che ci hanno scritto per segnalare l'inesattezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Ibáñez L, Vidal X, et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-74.
2. Andrés E, Maloel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Rev Med Interne* 2006;27:209-14.
3. Andersohn F, Konzen C, et al. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
4. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, et al. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases. *Am J Hematol* 2002;71:24-32.
5. Heit W, Hempel H, et al. Drug-induced agranulocytosis: evidence for the commitment of bone marrow haematopoiesis. *Scand J Haematol* 1985;35:459.

Ticlopidina e reazioni psichiatriche

COME SI È SCOPERTO

Gli effetti avversi più comuni della ticlopidina sono costituiti da rash cutanei e disturbi gastrointestinali, mentre quelli più gravi sono a carico del fegato e del sangue.¹ In letteratura non sono segnalati disturbi psichiatrici e neppure sono riportati nella scheda tecnica del farmaco. Tuttavia, nella banca dati GIF sono presenti 13 reazioni psichiatriche associate alla ticlopidina, di cui due riportate nel corso del 2008.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Il primo caso del 2008 è relativo alla comparsa di depressione grave, associata a disturbi dell'equilibrio e ad astenia, in un uomo di 69 anni in terapia con ticlopidina (250 mg/die) da 12 giorni per una stenosi carotidea. La reazione avversa è migliorata dopo la sospensione del farmaco.

La seconda segnalazione del 2008 riguarda l'insorgenza di aggressività, ansia e alterazioni della personalità in un uomo di 76 anni ricoverato per crisi lipotimiche e che assumeva ticlopidina (500 mg/die) da circa due mesi per aterosclerosi dell'aorta. Il farmaco non è stato sospeso e al momento della segnalazione i sintomi erano ancora presenti. Le altre segnalazioni presenti nella banca dati GIF in-

Farmaco e reazione avversa

La ticlopidina è un antiaggregante piastrinico, appartenente al gruppo delle tienopiridine, in grado di inibire il recettore piastrinico per l'adenosina difosfato (ADP) accoppiato alla proteina G_i.

Il farmaco è entrato in commercio in Europa nel 1978 ed è utilizzato principalmente nella prevenzione secondaria di eventi ischemici occlusivi cerebro e cardiovascolari in pazienti a rischio trombotico.

Sono state segnalate in Italia reazioni avverse di tipo psichiatrico associate all'impiego di ticlopidina, generalmente reversibili alla sospensione del trattamento.

All'insorgenza di tali reazioni sembrano contribuire fattori correlati alle caratteristiche del paziente, alla patologia di base e ai farmaci concomitanti.

il contributo delle caratteristiche del paziente, della patologia di base² e delle terapie concomitanti.³ Inoltre, sarebbe opportuno che le segnalazioni contenesero informazioni più specifiche in merito all'eventuale presenza di disturbi psichiatrici prima del trattamento.

COME COMPORTARSI

Sulla base di quanto riportato nelle segnalazioni descritte, i disturbi psichiatrici sembrano in genere reversibili con la sospensione del trattamento, senza la necessità di instaurare una terapia specifica.

In ogni caso è importante valutare attentamente l'opportunità di sottoporre al trattamento pazienti con pregressi disturbi psichiatrici e operare un monitoraggio specifico per questi sintomi.

Alfredo Cocci e Olivia Leoni

cludono sei casi di confusione, tre di riduzione dell'appetito o anoressia e altre due segnalazioni diverse. Una riguarda uno stato soporoso in un paziente di 76 anni in trattamento con il farmaco da oltre un mese (500 mg/die) per pregresso TIA e aneurisma dell'aorta addominale; alla sospensione del farmaco la reazione è migliorata ed è ricomparsa alla successiva somministrazione.

La seconda segnalazione descrive invece la comparsa di agitazione associata a tachicardia in una paziente di 68 anni in terapia da una settimana con ticlopidina (250 mg/die), risolta con la sospensione del trattamento.

PERCHÉ ACCADE

Non è noto il meccanismo di insorgenza. È fondamentale considerare

BIBLIOGRAFIA

1. Love B, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. *Drug Saf* 1998;19:89.
2. Gala C, Peirone A, et al. Depressione e deterioramento cognitivo nell'anziano. *G Gerontol* 2008;56(suppl 1):25-33.
3. Tuccori M, Lapi F, et al. Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Safety* 2008;31:1115-23.

Osteonecrosi della man

COME SI È SCOPERTO

L'osteonecrosi della mandibola è una patologia multifattoriale di recente individuazione e a eziopatogenesi incerta. È stata ampiamente riportata come un effetto avverso potenziale della terapia con bifosfonati (vedi *Reazioni* n. 1-2007, pag. 6), soprattutto quando somministrati per via parenterale (per esempio zoledronato e pamidronato) per la terapia dell'ipercalcemia maligna in corso di tumori e per la prevenzione delle fratture patologiche in soggetti a rischio, con metastasi ossee o mieloma multiplo.

Recentemente in letteratura sono stati segnalati casi di pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola dopo essere stati trattati con farmaci antineoplastici biologici contemporaneamente a bifosfonati o da soli. È stato ipotizzato che i biologici (per le loro proprietà e modalità di azione) possano aumentare il rischio di osteonecrosi della mandibola associato alla somministrazione di bifosfonati.

PERCHÉ ACCADE

Uno dei possibili meccanismi eziopatogenetici ipotizzati per la osteonecrosi della mandibola è la mancata o ridotta vascolarizzazione del tessuto osseo che condurrebbe a una necrosi avascolare: tale ipotesi ha a suo sostegno gli effetti anti angiogenetici dimostrati dei bifosfonati di ultima generazione (aminobifosfonati) in modelli sperimentali e in vivo.

Il rischio di osteonecrosi della mandibola in pazienti con patologie tumorali e in trattamento con bifosfonati può quindi essere aumentato dall'uso concomitante di farmaci biologici (in particolare sunitinib e bevacizumab) che hanno proprietà antiangiogenetiche.

Un forte impulso all'ipotesi antiangiogenetica viene da recenti segnalazioni di casi di osteonecrosi della mandibola in pazienti trattati con bevacizumab ma non con bifosfonati.¹ In uno studio di fase II è emersa un'incidenza di osteonecrosi della mandibola del 18,3% (11 pazienti su 60, limiti di confidenza al 95% da 9% a 28%) in pazienti con can-

dibola e farmaci biologici

cro della prostata non sensibile alla castrazione trattati con docetaxel, bevacizumab e talidomide oltre a zoledronato.²

In uno studio retrospettivo su 116 pazienti trattati con bifosfonati e con o senza farmaci antiangiogenetici si sono osservati 5 casi di osteonecrosi della mandibola (incidenza 4,3%), con notevole variabilità tra i due sottogruppi (incidenza 1,1% nei soggetti trattati con solo bifosfonati rispetto a 16% in quelli trattati anche con bevacizumab o sunitinib).³

In un altro studio retrospettivo, in cui sono stati analizzati 8.681 pazienti, si sono avuti 80 casi di osteonecrosi

della mandibola (incidenza 1,1%), con diversa frequenza nei differenti sottogruppi di pazienti (1% nei pazienti trattati con soli bifosfonati, nessuno con solo bevacizumab e 2% con bifosfonati più bevacizumab).⁴

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti in tutto 5 segnalazioni di osteonecrosi della mandibola associata a somministrazione di zoledronato e farmaci biologici. In particolare 2 segnalazioni riguardano pazienti in trattamento con zoledronato e bevacizumab:

- una donna con metastasi ossee, dopo più di 3 anni di trattamento con zoledronato è stata trattata per 3 settimane anche con bevacizumab, manifestando successivamente i sintomi e i segni di osteonecrosi della mandibola
- un uomo affetto da adenocarcinoma del polmone (stadio IV) e in trattamento con zoledronato (per 7 mesi) e bevacizumab ha interrotto la terapia a seguito della comparsa di osteonecrosi della mandibola.

Le restanti 3 segnalazioni di osteonecrosi della mandibola riguardano pazienti in trattamento con zoledronato e sunitinib:

- un uomo con metastasi ossee ha manifestato nel febbraio 2007 i segni e i sintomi di osteonecrosi della mandibola in seguito a trattamento con zoledronato e sunitinib. Nello specifico il paziente è stato trattato

con zoledronato dal 15 settembre 2004 al 23 ottobre 2007 e con sunitinib dal primo gennaio 2007 fino al 23 ottobre 2007

- un uomo con carcinoma del rene metastatico e in trattamento con zoledronato dal primo gennaio 2004 al 31 marzo 2006 e con sunitinib ha manifestato osteonecrosi della mandibola nel dicembre 2006
- un uomo con cancro del rene metastatico e in trattamento con zoledronato (da più di 3 anni) e sunitinib ha interrotto la terapia a seguito della comparsa di osteonecrosi della mandibola.

In tutti i casi lo zoledronato è stato indicato come farmaco sospetto mentre sia il bevacizumab sia il sunitinib come farmaci concomitanti.

COME COMPORTARSI

I pazienti in trattamento con bifosfonati e farmaci biologici con proprietà antiangiogenetiche dovrebbero essere attentamente monitorati per quanto riguarda il rischio di osteonecrosi della mandibola e la terapia andrebbe sospesa alla comparsa dei primi segni o sintomi. L'evenienza di osteonecrosi della mandibola impone stretti controlli anche in assenza di fattori di rischio locali.

Si raccomanda un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'uso dei farmaci biologici con proprietà antiangiogenetiche in pazienti in terapia con bifosfonati.

Laura Sottosanti

I FARMACI BIOLOGICI

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato in grado di inibire l'azione del fattore di crescita endoteliale (VEGF), promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi; impedisce al VEGF di legarsi ai suoi recettori Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2) sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione, impedendo perciò la crescita tumorale. Il sunitinib inibisce molteplici recettori delle protein-tirosina chinasi (RTK) che sono coinvolte nella crescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Il sunitinib è un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF α R e PDGF β R), dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosinchinasico FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), del recettore CSF-1R (colony stimulating factor receptor) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET).

BIBLIOGRAFIA

1. Estilo C, Fornier M, et al. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-8.
2. Aragon-Ching J, Ning Y, et al. Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-6.
3. Christodoulou C, Pervena A, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76:209-11.
4. McArthur H, Estilo C, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) among intravenous (IV) bisphosphonate and/or bevacizumab-treated patients at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 9588).
5. Aragon-Ching J, Dahut W. Osteonecrosis of the jaw and the use of antiangiogenic agents: just an association? *Oncologist* 2009;2008;13:1314.
6. Ayllon J, Launay-vacher V, et al. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol* 2009;20:600-1.
7. Brunello A, Saia G, et al. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009;44:173-5.
8. Greuter S, Schmid F, et al. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 2008; DOI:10.1093/annonc/mdn653.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse dai pazienti

In Italia la normativa prevede che i pazienti possano segnalare direttamente alle autorità competenti l'eventuale comparsa di sospette reazioni avverse. Il paziente, attraverso la compilazione dell'apposita scheda, può offrire un importante contributo alla farmacovigilanza. Chi per primo nota un'eventuale reazione avversa è solitamente chi lo assume e senza la sua partecipazione attiva né il farmacista né il medico potrebbero venire a conoscenza della reazione. E' fondamentale che il paziente riferisca quanto prima al medico ogni eventuale disturbo in modo tale che la reazione avversa possa essere confermata anche dal punto di vista clinico, oltre che essere adeguatamente trattata.

In Italia, tuttavia, le segnalazioni provenienti direttamente dai pazienti sono ancora poche (vedi Grafico 1): dal 2001 al 31 luglio 2009 nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono state registrate 206 segnalazioni provenienti dai pazienti, con un leggero aumento negli ultimi anni.

Le segnalazioni dai pazienti sono una quota minima del totale: al massimo (il 2007 è l'anno con il più alto numero di segnalazioni provenienti dai pazienti) rappresentano lo 0,5% delle segnalazioni totali (vedi Grafico 2).

Il 58% delle segnalazioni è stato definito dai pazienti come non grave, il 30% con un livello di gravità non definito e il 12% grave. Il rapporto femmine/maschi è 1,3 e il maggior numero delle segnalazioni si è concentrato nella fascia di età compresa tra i 18 e i 64 anni.

GRAFICO 1 - NUMERO DI SEGNALAZIONI DAI PAZIENTI

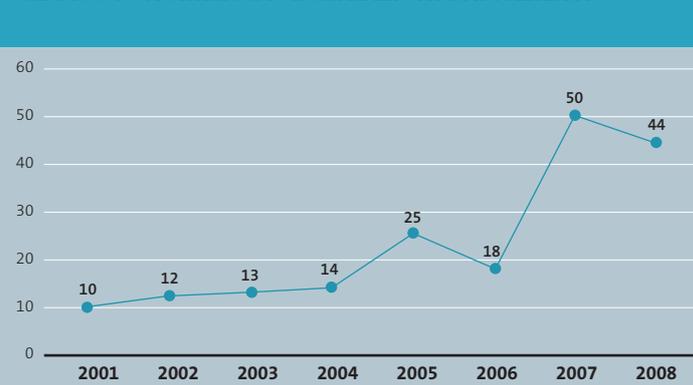


GRAFICO 2 - PERCENTUALE DELLE SEGNALAZIONI DAI PAZIENTI SUL TOTALE

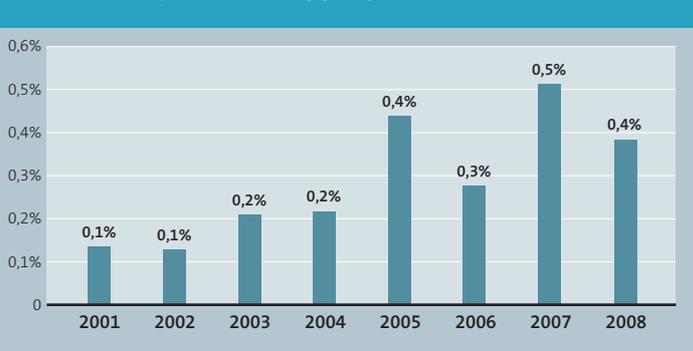


TABELLA 2 - SEGNALAZIONI PER CATEGORIE DI FARMACI

Segnalazioni	%
Vaccini	17%
Farmaci per l'apparato gastrointestinale	17%
Antimicrobici generali per uso sistemico	13%
Farmaci per il sistema muscoloscheletrico	11%
Farmaci per il sistema nervoso	10%
Farmaci per il sistema cardiovascolare	8%
Farmaci per il sistema respiratorio	6%
Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	6%
Farmaci per il sangue e organi emopoietici	3%
Farmaci per gli organi di senso	3%
Farmaci per il sistema genitourinario e ormoni sessuali	1%
Farmaci vari	1%
Farmaci per uso dermatologico	1%
Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	1%
Non definito	1%

Le reazioni più spesso segnalate si riferiscono alle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (21%), gastrointestinali (14%), della cute e del tessuto sottocutaneo (13%), del sistema nervoso (13%) e dei disturbi psichiatrici (6%), con implicati farmaci di molte categorie terapeutiche (vedi Tabella 2).

CONCLUSIONI

Alcuni studi hanno mostrato che la segnalazione delle reazioni avverse dai pazienti ha un livello di qualità simile a quelle dagli operatori sanitari, inoltre riduce la perdita di preziose informazioni, soprattutto per i disturbi soggettivi. E' indispensabile programmare un intervento di promozione ed educazione alla segnalazione spontanea delle reazioni avverse rivolto ai pazienti, che potrebbe dare importanti risultati in termini di numero e qualità delle segnalazioni ricevute.

Laura Sottosanti

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 3 - numero 14 - settembre 2009

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Fernanda Ferrazzin, Pietro Folino, Immacolata Pagano, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Achille Caputi, Alfredo Cocci, Olivia Leoni, Simona Potenza, Francesco Trotta

Editore: Agenzia Italiana del Farmaco

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa. Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 Roma. La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito www.agenziafarmaco.it.

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti di *Reazioni* sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Registrazione al Tribunale di Roma n. 132 del 27/03/2008

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati da Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, via Ravenna 34, 00161 Roma.