



FOCUS



REGIONE DEL VENETO

farmacovigilanza

BOLLETTINO TRIMESTRALE • ANNO XV • NUMERO 56 • GIUGNO 2009 • STAMPA A ESCLUSIVO USO INTERNO DELLE ASL

Segnalazione spontanea in Italia: i dati del 2008 rivelano un panorama con molte luci e poche ombre

Il bollettino *Reazioni* dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹ e il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (vedi box a pagina 6) hanno pubblicato i dati relativi alla segnalazione spontanea in Italia nel 2008. Nell'anno appena trascorso sono state raggiunte in Italia quasi 12.000 segnalazioni, con un tasso quasi raddoppiato negli ultimi due anni, raggiungendo le 193 segnalazioni per milione di abitanti, largamente il valore più alto mai raggiunto nel nostro paese (figura 1).

Il tasso raggiunto ci avvicina ai paesi tradizionalmente più attivi in quest'ambito, anche se è difficile fare un confronto perché i dati non sono facilmente rintracciabili nei siti dei centri nazionali di farmacovigilanza (se non altro per un ostacolo di lingua) e perché sono possibili ampie variazioni da un anno all'altro sia nel numero delle segnalazioni sia nella provenienza. Nel Regno Unito e negli Stati Uniti, due nazioni che hanno già reso disponibili i dati del 2008, le segnalazioni sono aumentate rispetto all'anno precedente rispettivamente del 16% e del 21%.

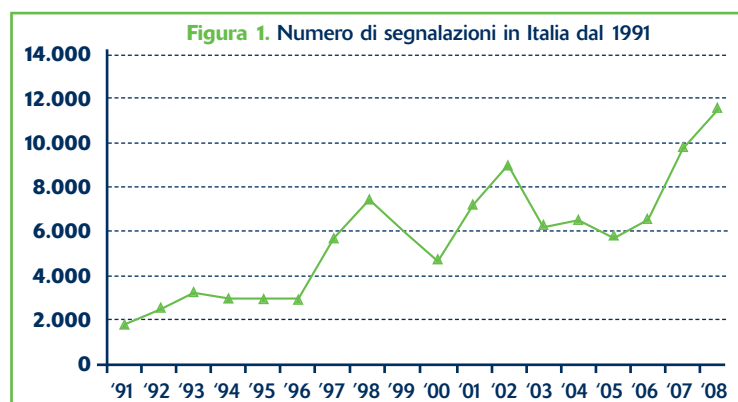
Anche se il dato complessivo mostra una situazione più che positiva è necessario analizzarlo più in dettaglio per avere

un quadro realistico della situazione. Anzitutto occorre analizzare separatamente la situazione dei farmaci da quella dei vaccini. Le segnalazioni da vaccino, raccolte in database diversi da quelli dei farmaci in importanti sistemi di farmacovigilanza quali gli Stati Uniti e il Canada, provengono in larga parte dai distretti sanitari con segnalazioni riferite alle vaccinazioni dell'infanzia. Mentre le segnalazioni da farmaci sono più che raddoppiate negli ultimi due anni, quelle da vaccini sono più o meno stabili dal 2005 a oggi. Questa differenza è dovuta ai progetti di farmacovigilanza attiva, finanziati dall'AIFA, che hanno riguardato solo i farmaci. In particolare la Lombardia e la Toscana hanno attivato progetti di monitoraggio intensivo ospedaliero che hanno portato a un forte incremento delle segnalazioni in queste regioni (la Lombardia nel 2008 ha circa un terzo del totale delle segnalazioni italiane).

Le attività di finanziamento e di coordinamento dell'AIFA hanno comunque avuto un effetto positivo su tutto il sistema della segnalazione spontanea italiano. Il tasso di segnalazione, con le sole eccezioni del Friuli-Venezia Giulia e della Sardegna, è aumentato in tutte le regioni italiane, pur nell'ambito di un'ampia variabilità, passando dalle 486 segnalazioni per milione di abitanti in Toscana alle 29 per milione di abitanti in Calabria (figura 2 a pagina 6).

Le segnalazioni italiane sono sempre venute in larghissima parte da medici, suddivise più o meno a metà tra ospedale e territorio, e questo ha sempre costituito un elemento di qualità della banca dati italiana. Le segnalazioni da altri operatori sanitari quali i farmacisti e gli infermieri o quelle dai cittadini non sono certo inutili, ma la competenza medica è molto importante nell'analizzare la relazione causale tra un evento avverso e la terapia farmacologica. La presenza di progetti di farmacovigilanza attiva ha senz'altro influenzato questa situazione. Nel 2008 la metà delle segnalazioni vie-

>> segue a pagina 6



Sommario

- Il confronto tra antidepressivi richiede di valutare efficacia, tollerabilità e costi
- Asma in gravidanza: le conseguenze della terapia nei nove mesi sul feto
- Clopidogrel e inibitori di pompa: nel gene del citocromo P450 la chiave di volta
- Le allucinazioni mistiche di Martino spiegate dall'uso di claritromicina

Focus Farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)



Sicurezza ed efficacia: il confronto tra i tanti antidepressivi

Per il trattamento in acuto della depressione maggiore sono sertralina ed escitalopram gli antidepressivi più efficaci e meglio tollerati, con una preferenza per la sertralina che costa significativamente meno.

La depressione è una malattia diffusa e molti sono i farmaci indicati per questa condizione. I dati del Rapporto OSMED 2008¹ riportano una spesa lorda per gli antidepressivi di oltre 350 milioni di euro. D'altra parte tra i primi trenta farmaci per spesa in Italia c'è un antidepressivo, l'escitalopram al ventiquattresimo posto (80 milioni di euro). È importante quindi scegliere il farmaco giusto per trattare il paziente con depressione tenendo conto, oltre che delle caratteristiche del malato, anche di efficacia, accettabilità del farmaco e prezzo d'acquisto.

Uno studio per capire

Per rispondere a questa esigenza abbiamo condotto uno studio² su 12 revisioni sistematiche della letteratura riguardanti i sei antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) e alcuni nuovi farmaci (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, milnacipran, bupropione e reboxetina) concentrando

l'attenzione sul trattamento in acuto (a 8 settimane) della depressione maggiore.³ I dati così ottenuti sono stati poi combinati in una metanalisi con l'obiettivo di valutare l'efficacia e l'accettabilità dei singoli antidepressivi nel confronto tra loro.⁴ Sono stati quindi inclusi solo trial controllati e randomizzati che confrontavano un farmaco rispetto a un altro. Come misure di esito sono stati utilizzati due parametri di riferimento: per l'efficacia, il numero di pazienti, sul totale dei randomizzati, che dopo 8 settimane di trattamento aveva avuto una riduzione di almeno il 50% del punteggio alla scala di valutazione della depressione; per l'accettabilità invece il numero di pazienti, sul totale dei randomizzati, che abbandonava lo studio precocemente per qualsiasi motivo (anche per problemi di tollerabilità).

La bilancia efficacia-sicurezza

Hanno contribuito alla metanalisi finale 117 lavori pubblicati tra il 1991 e il 2007, per un totale di 25.928 soggetti. In termini di efficacia, due inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (escitalopram e sertralina) e due altri antidepressivi (mirtazapina e venlafaxina) si sono dimostrati più efficaci rispetto a duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina. Quest'ultima è risultata meno efficace di tutti gli altri 11 farmaci.

In termini di accettabilità, invece, l'escitalopram è risultato meglio tollerato di duloxetina, fluvoxamina, paro-

xetina, reboxetina e venlafaxina; la sertralina era meglio tollerata di duloxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina; e il citalopram era meglio tollerato di fluvoxamina e reboxetina. La reboxetina è risultata peggio tollerata rispetto a molti altri antidepressivi.

Quale farmaco scegliere

Escitalopram e sertralina possono essere la scelta migliore quando si inizia un trattamento per la depressione maggiore (di intensità da moderata a grave), in virtù del più favorevole profilo su entrambi i versanti (efficacia, vedi tabella 1, e accettabilità, vedi tabella 2).

Reboxetina, fluvoxamina, paroxetina e duloxetina, al contrario, hanno mostrato nel complesso un peggior profilo di efficacia e tollerabilità.

La valutazione dei costi è molto importante a causa dell'impatto sui programmi di salute mentale. Alcuni antidepressivi costano meno perché disponibili in formulazione generica e anche di questo occorre tenere conto. Attualmente solo due antidepressivi sono ancora coperti da brevetto: escitalopram e duloxetina. Riferirsi semplicemente al costo più basso è riduttivo, tuttavia il costo di acquisto degli antidepressivi può giocare un ruolo importante. In tal senso tra sertralina ed escitalopram è preferibile la sertralina per il minor costo diretto. I risultati della nostra analisi vanno riferiti al trattamento acuto della depressione. I clinici hanno la necessità di sapere quale trattamento operi meglio in un periodo di tempo clinicamente ragionevole. Ulteriori ricerche sono comunque necessarie per capire quali sono i farmaci consigliabili nel trattamento a lungo termine della depressione, anche rispetto ai possibili eventi avversi legati all'uso prolungato.

Andrea Cipriani, Corrado Barbui
Dipartimento di medicina e sanità pubblica, Sezione di psichiatria e psicologia clinica, Università di Verona

Bibliografia

1. http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_gen-set2008.pdf
2. Lancet 2009;373:746-58. **CDI** ■■■
3. World J Biol Psychiatry 2002;3:5-43. **CDI** □□□
4. Stat Methods Med Res 2008;17:279-301.

Farmaco	Efficacia (%)
Mirtazapina	24,4
Escitalopram	23,7
Venlafaxina	22,3
Sertralina	20,3
Citalopram	3,4
Milnacipran	2,7
Bupropione	2,0
Duloxetina	0,9
Fluvoxamina	0,7
Paroxetina	0,1
Fluoxetina	0,0
Reboxetina	0,0

Tabella 1. Probabilità cumulative di essere tra i primi quattro trattamenti più efficaci

Farmaco	Accettabilità (%)
Escitalopram	27,6
Sertralina	21,3
Bupropione	19,3
Citalopram	18,7
Milnacipran	7,1
Mirtazapina	4,4
Fluoxetina	3,4
Venlafaxina	0,9
Duloxetina	0,7
Fluvoxamina	0,4
Paroxetina	0,2
Reboxetina	0,1

Tabella 2. Probabilità cumulative di essere tra i primi quattro trattamenti meglio tollerati



Spesso ipersensibili all'oxaliplatino

Nell'11,7% dei trattati compare un'ipersensibilità

L'ipersensibilità all'oxaliplatino è frequente. Secondo uno studio del Monter Cancer Center di New York condotto sui pazienti trattati nella struttura nell'arco di cinque anni (in totale 247 soggetti) nell'11,7% dei casi è comparsa un'ipersensibilità al farmaco e nell'1,6% dei casi si sono verificati eventi avversi gravi (grado 3/4). È stato possibile identificare i pazienti esposti a maggior rischio di

ipersensibilità: la condizione infatti si associava con l'età più giovane ($p=0,02$), il sesso femminile (17,2% delle donne rispetto a 6,45% dei maschi, $p=0,01$) e il fatto che l'oxaliplatino fosse usato come terapia di salvataggio (23,9% nei trattamenti di seconda linea o successivi rispetto a 9,1% nei trattamenti di prima linea, $p=0,01$). Visto che il farmaco è sempre più usato negli schemi di chemioterapia è importante aumentare la vigilanza sugli eventi avversi specie nei soggetti più giovani, nelle donne e nelle terapie di salvataggio.

Oncology 2009;76:231-8.

Troppa insulina nei pazienti critici

Se si abbassa troppo la glicemia aumenta la mortalità

Il meglio è nemico del bene. È quanto emerso da uno studio randomizzato¹ condotto in Australia su 6.104 pazienti critici in terapia intensiva e trattati per mantenere la glicemia in un range ottimale: in un caso con un trattamento insulinico intensivo per portare i valori alla normalità (tra 81 e 108 mg/dl), nell'altro con un trattamento insulinico meno aggressivo con l'obiettivo di far

scendere la glicemia sotto i 180 mg/dl. A 90 giorni si è valutata la mortalità: il 27,5% dei trattati in maniera intensiva è morto rispetto al 24,9% di quelli del gruppo convenzionale (odds ratio 1,14, $p=0,02$). Inoltre il trattamento intensivo causava più spesso episodi gravi di ipoglicemia (6,8% dei casi rispetto a 0,5%). L'idea di aumentare le dosi di insulina per raggiungere valori glicemici inferiori, basata sull'osservazione che l'iperglicemia è un fattore prognostico negativo, sembra ottenere il risultato opposto.

1. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97. CDI □□□



Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Serena Belli**

Servizio genetica APSS Trentino, Dipartimento di laboratorio

Farmaci antiasmatici nei nove mesi

A livello mondiale si calcola che dal 3,4% al 12,4% delle donne in gravidanza soffra di asma o di patologie correlate¹ per le quali si pone il problema di una terapia che non danneggi il feto. Il 20% di queste donne, inoltre, ha una riacutizzazione dei sintomi spesso verso la fine del secondo trimestre.²

Tutti gli studi concordano nel dire che un'asma ben controllata non influenza l'esito della gravidanza, al contrario vengono descritti vari insuccessi riproduttivi (ritardo di crescita intrauterina, parto pretermine, morte fetale), nel caso in cui la malattia non sia compensata.

Già nel 1994 il gruppo di lavoro su asma e gravidanza del National Asthma Education Program statunitense³ aveva redatto delle linee guida poi aggiornate nel 2005.⁴ Tali linee guida con piccole mo-

difiche della scrivente, evidenziate in corsivo nel box a fianco, sono ancora attuali. I farmaci disponibili per la terapia dell'asma sono numerosi, ma gli studi in campo umano riguardanti gli effetti sul feto sono carenti. Per alcuni di questi farmaci, comunque, non è stata a oggi rilevata una teratogenicità nell'animale (categoria FDA B: budesonide, cromoglicati, montelukast e zafirlukast), altri farmaci sono invece teratogeni nell'animale (categoria FDA C: beclometasone, flunisolide, fluticasone, zileuton, teofillina, formoterolo, salmeterolo).⁵

Proprio per la scarsità dei dati riferiti all'uomo, è importante segnalare un recente lavoro che riferisce di un gruppo di 502 donne esposte a diversi farmaci anti asma in vari periodi della gravidanza, dal quale emerge una stretta relazione tra malformazioni cardiache congenite, soprattutto di tipo ostruttivo, e assunzione di broncodilatatori (in particolare salbutamolo e teofillina) nel primo trimestre (odds ratio 2,20, limiti di confiden-

LINEE GUIDA PER L'ASMA IN GRAVIDANZA

- Assicurare un buon controllo dei sintomi per tutta la gravidanza, anche utilizzando farmaci
- Assicurarsi delle capacità di autogestione della donna
- Incoraggiare l'astensione dal fumo
- Trattare prontamente le riacutizzazioni e i fattori che le causano (rinite, reflusso gastroesofageo)
- Controllare mensilmente le pazienti dal punto di vista clinico e spirometrico
- Prevedere un approccio multidisciplinare
- *Essere in allerta per possibili complicazioni (preeclampsia, ritardo di crescita intrauterina)*
- *Utilizzare i farmaci in commercio da più tempo*
- *Raccomandare un monitoraggio ecografico ed ecocardiografico fetale.*

za al 95% da 1,05 a 4,61).⁶ Visto che le malformazioni cardiache congenite sono a eziologia multifattoriale (fattori genetici e ambientali) e che la suscettibilità del cuore durante l'embriogenesi è massima nelle prime settimane di gravidanza, il lavoro citato è senza dubbio un importante segnale di allarme. Il consiglio è di dare giusto peso a queste segnalazioni, anche considerando che i broncodilatatori sono farmaci molto utilizzati per l'asma e che, pertanto, l'associazione segnalata potrebbe essere meno rilevante di quanto a prima vista appaia.

Bibliografia

1. *Brit Med J* 2007;334:582-5. CDI □□□
2. *Thorax* 2006;61:169-76. CDI □□□
3. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:139-62.
4. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
5. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:369-80. CDI ■■■□
6. *Birth Defect Research* 2009;85:161-8.



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

Rituximab ed encefalopatia multifocale progressiva

È stata recentemente pubblicata¹ una serie di casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) da rituximab in pazienti negativi al test HIV. Questi casi vanno a rafforzare un segnale emerso durante il primo semestre del 2008 nel Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (www.gruppogif.org) che commentava tre casi di PML in pazienti trattati con rituximab per un linfoma non Hodgkin: uno risalente al 2002 proveniente dalla Lombardia e due nel primo semestre del 2008 (uno dalla Toscana e uno con esito fatale dal Veneto). Già nell'aprile del 2007 l'AIFA (www.aifa.it) aveva diffuso una nota informativa importante per segnalare i casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva da rituximab, poi riproposta con altri dati nel novembre 2008. Al 29 aprile 2009 i casi italiani rimangono tre.

I casi descritti su *Blood* provengono da centri oncologici o ospedali, da report dell'FDA e dell'industria e da una ricerca in letteratura dal 1997 al 2008. In totale sono 57 casi: 52 pazienti con disturbi linfoproliferativi, due pazienti con lupus eritematoso sistemico, un paziente con artrite reumatoide, un paziente con pancitopenia autoimmune idiopatica e un paziente con trombocitopenia immune in terapia con rituximab e altri agenti. Il tempo medio di insorgenza della leucoencefalopatia multifocale progressiva dall'ultima dose somministrata di rituximab era di 5,5 mesi e il tempo medio prima del decesso dalla diagnosi era di due mesi, con un tasso di casi fatali stimato del 90%. Rimane ancora poco chiaro il meccanismo fisiopatologico con cui il rituximab si associa a questa grave condizione.

1. *Blood* 2009;113:4834-40. CDI ■■■□



Clopidogrel e inibitori di pompa: un'associazione da evitare?

Due studi pubblicati in febbraio su *JAMA*¹ e sul *Canadian Medical Association Journal*² indicano che gli inibitori di pompa protonica, inibendo l'isoenzima 2C19 del citocromo P450, possono diminuire il processo di conversione del clopidogrel nella sua forma attiva riducendone così l'attività antiaggregante piastrinica. Ne consegue una maggior possibilità di reinfarto soprattutto nei soggetti sottoposti a rivascolarizzazione mediante stent. Nello studio di *JAMA* su 8.205 pazienti con infarto miocardico acuto in trattamento con clopidogrel quelli che assumevano contemporaneamente un inibitore di pompa a scopo preventivo gastrico avevano un aumento del rischio di recidiva a un anno del 29,8% (odds ratio 1,25, limiti di confidenza al 95% da 1,11 a 1,41); analogamente nello studio pubblicato sulla rivista canadese su 13.000 pazienti con infarto miocardico acuto il

rischio di recidiva a tre mesi era del 27% (odds ratio 1,27, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,57).

Il clopidogrel è assunto come profarmaco e viene trasformato nel fegato in forma attiva dal citocromo P450, con il ruolo preminente dell'isoforma 2C19. Gli inibitori di pompa, essendo a loro volta metabolizzati a questo livello, possono inibire l'attività di questo isoenzima, alterando le proprietà farmacoterapeutiche del clopidogrel. Tra questi farmaci solo il pantoprazolo, essendo metabolizzato da una sulfotransferasi e non dal citocromo P450, sembra non interferire con il metabolismo del clopidogrel.

Nella pratica clinica la nuova interazione dovrebbe indirizzare il medico nella scelta del pantoprazolo quale inibitore di pompa da associare a clopidogrel e acido acetilsalicilico (nei casi previsti dalla nota 1 AIFA). Resta da stabilire se siano da raccomandare test genetici (vedi box) o di funzione piastrinica e quali farmaci, come il prasugrel, possano essere utilizzati in alternativa quando vi sia una stretta indicazione all'uso di clopidogrel.



IL GENOTIPO AUMENTA IL RISCHIO

Uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine*³ ha identificato alcuni polimorfismi del citocromo P450 che determinano una perdita di funzione enzimatica, con conseguente ridotta bioattivazione e minore efficacia clinica del clopidogrel. Lo studio si compone di due parti: in una prima sono state valutate in 162 soggetti sani la concentrazione plasmatica del metabolita attivo del clopidogrel e la risposta farmacodinamica attraverso lo studio dell'aggregazione piastrinica; nella seconda sono stati valutati gli eventi clinici in 1.477 soggetti con infarto miocardico acuto sottoposti a rivascolarizzazione mediante stent nell'ambito di un confronto tra clopidogrel e prasugrel e per i quali era stato ottenuto un campione di DNA. La presenza di alleli determinanti una ridotta funzione del citocromo P450 (principalmente dell'isoenzima 2C19, individuati nel 30% dei soggetti studiati) si associava a una riduzione del 32,4% dell'esposizione al metabolita attivo del farmaco, a una maggiore aggregabilità piastrinica residua e a un incremento del rischio relativo di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus (hazard ratio 1,53, limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 2,19).

1. *JAMA* 2009;301:937-44. CDI ■■■□

2. *Can Med Ass J* 2009;31;180:713-8. CDI □□□□

3. *N Engl J Med* 2009;360:354-62. CDI ■■■■



Martino ha sentito la voce di Dio

di Lodovica Mazzucato, medico di medicina generale, ULSS 16, Padova

Per motivi di privacy i case report sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Martino ha 44 anni, è una persona tranquilla, sensibile, un po' timida e ha sempre goduto di buona salute. Si rivolge al proprio medico di medicina generale perché da due giorni ha febbre con tosse e cefalea. Il curante non trova nulla di rilevante all'esame obiettivo, prescrive paracetamolo e un sedativo per la tosse. Dopo tre giorni, persistendo i sintomi, Martino torna dal medico che, riscontrando solo qualche sporadico rumore polmonare alla base destra, consiglia una radiografia del torace e prescrive claritromicina, 500 mg ogni 12 ore. Alla sera del terzo giorno di terapia antibiotica Martino ha un quadro di agitazione psichica, con stato di grande ansia e delirio a sfondo mistico: Dio gli ha parlato in sogno e lo ha scelto per salvare il mondo dall'ingiustizia e liberare la suocera dalla malattia che l'affligge da qualche tempo. E' visibilmente angosciato da questa grande responsabilità che gli sarebbe stata affidata e sente il bisogno di andare da un prete per comunicargli questo compito. I parenti chiamano allora il 118: Martino viene portato in Pronto soccorso e quindi ricoverato nel Reparto di psichiatria. Nel giro di poche ore il paziente si presenta più lucido e critico nei confronti dell'episodio allucinatorio, ma permane un certo grado di depersonalizzazione. In reparto la terapia assunta a domicilio viene sospesa e il paziente è sottoposto a osservazione e a supporto psicoterapico, senza alcun trattamento farmacologico. Durante il ricovero rimane presente un'iperpiressia moderata, con valori massimi di 37,7 °C. Gli esami di laboratorio rilevano solo un lieve aumento degli indici di flogosi e delle transaminasi, mentre la radiografia del torace mostra una velatura alla base polmonare destra. Martino viene dimesso dopo tre giorni con diagnosi di "allucinosi organica in polmonite virale", senza terapia farmacologica, né psicoterapia, in quanto lo scompenso psicotico si è risolto completamente senza esiti. Dopo alcuni giorni, dato che febbre e tosse non sono ancora scomparsi del tutto, il medico curante prescrive un altro antibiotico (questa volta dà la preferenza a una cefalosporina), cui segue la regressione completa dei sintomi e del quadro radiologico.

Un caso tipico di antibiomania

di Umberto Gallo, Dipartimento interaziendale assistenza farmaceutica, ULSS 16, Padova
e Lara Magro, Unità operativa di farmacologia medica, Policlinico GB Rossi, Verona

La possibile insorgenza di disturbi psichiatrici indotti da claritromicina è una reazione attesa e descritta nella letteratura internazionale in numerosi *case report* con il termine "antibiomania". Questa parola è stata coniata circa 50 anni fa per descrivere una reazione indotta dalla somministrazione di penicillina-procaina con comparsa di manifestazioni neurologiche (insonnia, confusione e vertigini) e/o psichiatriche (ansietà, mania, allucinazioni e psicosi). Successivamente tale quadro clinico è stato osservato anche per altri antibiotici quali claritromicina, eritromicina e isoniazide.¹

Il meccanismo con il quale questi antibiotici provocano modificazioni comportamentali non è chiaro: per la claritromicina è stato ipotizzato il possibile coinvolgimento di un suo metabolita attivo (14-idrossiclaritromicina) che, per la sua elevata liposolubilità, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e di interferire con la neurotrasmissione mediata da glutammato e/o GABA.² Recenti indagini attribuiscono un possibile ruolo di questo antibiotico nella modificazione del metabolismo di cortisolo e di alcune prostaglandine che, in letteratura, sono state associate all'insorgenza di sintomi maniacali.³ Nel caso clinico riportato tre sono i fattori che indicano la claritromicina come possibile agente causale: l'assenza anamnestica di precedenti disturbi psichiatrici, l'associazione tempo-

rale e la rapida risoluzione degli stessi in seguito alla sospensione del farmaco.

Nel database del GIF (www.gruppogif.org) sono presenti al 15 aprile 2009 altri 16 casi di allucinazioni da claritromicina, di cui tre in età pediatrica. Nel 50% dei casi il dosaggio utilizzato è stato di 500 mg due volte al giorno e le allucinazioni riportate sono state anche di tipo visivo. Da questi casi emerge un'ampia variabilità nel tempo d'insorgenza della reazione dall'inizio della terapia (tra uno e 14 giorni) con risoluzione spontanea dell'evento alla sospensione del farmaco nella maggior parte dei casi. In un caso il segnalatore ha riportato anche la comparsa di ideazione suicidaria e, recentemente, l'Uppsala Monitoring Centre, che gestisce i dati di segnalazione spontanea provenienti da oltre 80 paesi nel mondo, ha identificato come segnale "claritromicina e suicidio".

Nel 2007 la claritromicina è stato il secondo antibiotico più prescritto in Italia dopo l'amoxicillina da sola o in associazione⁴ e il suo impiego è da considerarsi relativamente sicuro ed efficace. In letteratura le manifestazioni psicotiche associate all'uso di claritromicina sono limitate a singoli *case report*. E' tuttavia auspicabile che il medico sia a conoscenza di questa possibile reazione avversa in modo tale da consentire una corretta diagnosi differenziale e la rapida risoluzione dei sintomi ottenibile con la semplice sospensione della terapia farmacologica in atto.

Bibliografia

1. J Clin Psychopharmacol 2002;22:71-81.
2. J Antimicrob Chemother 2007;59:331. CDI □□□
3. Ir J Psych Med 2008;25:73. CDI □□□
4. http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_2007.pdf

>> segue da pagina 1

ne da medici ospedalieri e il 30% da medici del territorio (inclusi gli specialisti operanti nei distretti sanitari). Le segnalazioni da farmacisti sono passate dal 2,5% del 2005 all'11% del 2008 con un'alta percentuale di segnalazioni da farmacisti ospedalieri. Se escludiamo però la Lombardia, la Toscana e la Puglia (con rispettivamente il 18%, 19% e 21%), tutte le altre regioni nel 2008 hanno percentuali simili con una media del 3,3% e con segnalazioni provenienti quasi sempre da farmacisti territoriali.

Poco sotto il 3% sono le segnalazioni da parte degli infermieri, sui quali però sono appena iniziati in molte regioni interventi formativi che fanno ben sperare per il futuro.

Diversa invece è la situazione per quel che riguarda le segnalazioni dei cittadini. In Italia la segnalazione diretta da parte dei pazienti è consentita su una scheda differente rispetto a quella degli operatori sanitari. Finora però non si è fatto alcun intervento informativo al riguardo e le segnalazioni da cittadini sono pochissime (45 nel 2008). Altrove la situazione è molto diversa con paesi che da molto tempo hanno consentito la partecipazione dei cittadini al sistema di segnalazione spontanea (come gli Stati Uniti) e altri in cui ciò è possibile solo da pochi anni (Regno Unito o Olanda). I dati disponibili indicano comunque una forte crescita di queste segnalazioni. Negli Stati Uniti le segnalazioni da cittadini sono cresciute del 30% nel 2008 rispetto all'anno precedente (e rappresentano il 50% del totale delle segnalazioni), in Olanda sono quasi raddoppiate nel 2007 rispetto al 2006 e rappresentano il 20% del totale delle segnalazioni.

Per quanto riguarda i farmaci più segnalati nel 2008, esclu-

IL GRUPPO INTERREGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Sul sito del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF – www.gruppogif.org) è stato pubblicato il resoconto dettagliato delle segnalazioni spontanee nel 2008.

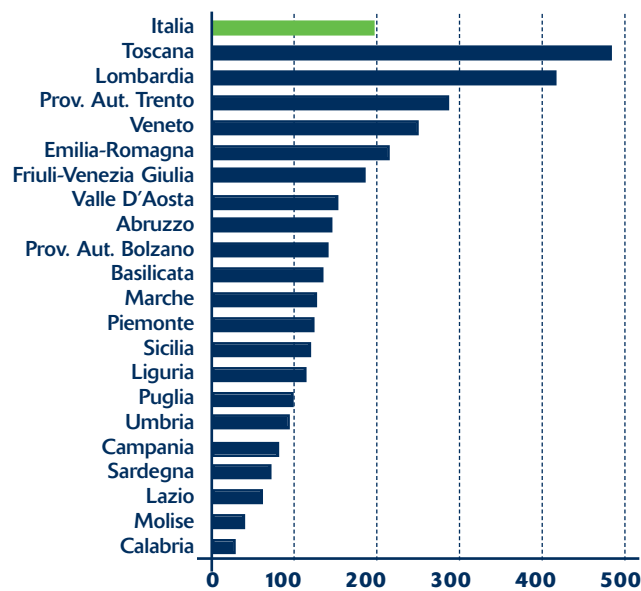
Il GIF è attualmente composto dai centri regionali di farmacovigilanza operanti in alcune regioni italiane. Sul sito sono anche disponibili i commenti relativi ai segnali identificati nel corso dell'analisi dei dati. I segnali riguardano coppie farmaco/evento avverso non note in precedenza (vale a dire non presenti nel foglietto illustrativo del farmaco) o comunque non note a gran parte dei prescrittori oppure reazioni già note ma indicative di un uso non corretto dei farmaci. I segnali identificati nel 2008 sono molti e il loro commento è disponibile sul sito. Elenchiamo alcune delle coppie farmaco-evento commentate:

- acido folico e tumori
- acido ranelico e amnesia
- atomoxetina ed eventi epatici e cardiovascolari
- atovaquone e ideazioni suicidarie e altre reazioni psichiatriche
- bevacizumab e disturbi della memoria
- inibitori della pompa protonica e reazioni psichiatriche
- sorafenib e disturbi visivi
- tadalafil, vardenafil e piastrinopenia
- ticlopidina e reazioni psichiatriche

endo i vaccini, oltre a quelli di più largo consumo come l'amoxicillina (da sola o in associazione con l'acido clavulanico si conferma come il principio attivo con più segnalazioni), l'acido acetilsalicilico, il ketoprofene, il warfarin e la nimesulide, troviamo farmaci inclusi nei programmi di monitoraggio attivati con i registri AIFA quali l'oxaliplatino, l'erlotinib e il sunitinib. Tra i FANS il ketoprofene ha superato quest'anno come numero di segnalazioni la nimesulide (rispettivamente 199 e 156) riflettendo probabilmente, come nel 2007, un analogo andamento nei consumi.

La segnalazione spontanea in Italia continua quindi la sua crescita, che sembra persistere nei primi mesi del 2009 e questo risultato è certamente merito anche del lavoro di coordinamento a vari livelli dei responsabili di farmacovigilanza delle ASL, dei centri regionali e dell'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA. Bisognerà però vedere se questa tendenza si confermerà al termine dei progetti di farmacovigilanza attiva. Le possibilità per un'ulteriore crescita sono molte, soprattutto nelle regioni che hanno ancora un tasso di segnalazione troppo basso. Si potrebbe intervenire facilitando l'invio delle segnalazioni (tramite l'invio on line) e/o aumentando le attività formative e informative verso farmacisti, infermieri e soprattutto cittadini.

Figura 2. Tasso di segnalazione in Italia (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nel 2008



Focus Farmacovigilanza

Anno XV - n. 56, giugno 2009

Direttore responsabile:

Giampaolo Velo

Redazione:

c/o Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876
e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

Comitato di Redazione:

V. Albanese², C. Barbui³, O. Basadonna², S. Belli³, F. Binetti², D. Busetto³,

Bibliografia

1. www.agenziafarmaco.it

L. Carniel², M. Celebrano⁴, O. Codella³, A. Conforti¹, D. Costantini¹, F. Del Zotti⁴, P. D'Incau¹, M. Donati¹, P. Dri⁷, G. Dusi², R. Fratton², M. Gangemi⁵, F. Guerrini⁴, R. Leone¹, L. Magro¹, P. Minuz³, U. Moretti¹, S. Opri¹, L. Pellizzari³, F. Pinto³, M. Ragazzi², R. Satolli⁷, M. Vezzani⁶, V. Visentin⁶

¹ Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; ² Farmacisti ASL o ospedalieri; ³ Medici universitari/ospedalieri;

⁴ Medici di medicina generale; ⁵ Pediatra di famiglia; ⁶ Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; ⁷ Zadig

Editore: Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Grafica: Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona