



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Sede Consorziata: Università degli Studi di Bologna

Dipartimento di Farmacologia

DOTTORATO DI RICERCA IN: FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA E TERAPIA

CICLO XXI

*Analisi del profilo di sicurezza dei farmaci e
degli effetti dei provvedimenti regolatori attraverso la banca dati del
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF)*

Coordinatore : Ch.ma Prof. ssa Rosa Maria Gaion

Supervisore : Ch.mo Prof. Nicola Montanaro

Dottorando : Antonio Vargiu

INDICE

Riassunto	3
Riassunto in italiano	3
Riassunto in inglese.....	7
Introduzione.....	11
Obiettivi e metodi generali	15
Parte 1: Danno epatico da farmaci.....	19
Premessa.....	19
Metodi	21
Risultati	22
Discussione e conclusioni	30
Parte 2: Influenza di eventi esterni sul tasso di segnalazione spontanea in Italia.....	41
Premessa.....	41
Metodi	41
Risultati	44
<i>Caso 1: Ace inibitori e tosse, un esempio Italiano di segnalazione selettiva (il caso della nota 73).</i>	<i>44</i>
<i>Caso 2: Statine e rabdomiolisi un esempio di notizia amplificata dal clamore suscitato nei Media</i>	<i>48</i>
<i>Caso 3: Nimesulide ed epatotossicità un esempio di sicurezza dei farmaci prodotta da un altro Stato membro</i>	<i>51</i>
<i>Caso 4: Coxib e tossicità cardiovascolare un esempio di ritiro volontario.....</i>	<i>53</i>
Discussione e conclusioni	56
Parte 3: Valutazione del profilo di sicurezza della ticlopidina	61
Premessa.....	61
Metodi	64

Risultati	64
Discussione e conclusioni	69
Bibliografia	73

Riassunto

Riassunto in italiano

Le ricerche svolte hanno riguardato la valutazione della sicurezza dei farmaci mediante lo sviluppo di indagini sulle reazioni avverse ai farmaci (ADR) e sull'influenza di provvedimenti regolatori e di altri eventi esterni sul tasso delle segnalazioni spontanee delle ADR. Tali indagini sono state svolte utilizzando le segnalazioni spontanee delle ADR presenti nella banca dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) dal Gennaio 1990 a tutt'oggi. Le reazioni avverse da farmaci coinvolgono tutti gli organi e tessuti, ma le reazioni che coinvolgono il fegato possono essere particolarmente gravi e rappresentare una delle principali cause di preoccupazione nei medici prescrittori e nei pazienti utilizzatori. Il danno epatico è una complicanza potenziale di tutti i farmaci, il fegato infatti, per le sue caratteristiche anatomiche e fisiologiche, rappresenta uno dei principali organi bersaglio della tossicità da farmaci. Nello studio sono state analizzate le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaci (ADR) inserite in un database interregionale da gennaio 1990 a maggio 2005 e provenienti da Veneto, Provincia autonoma di Trento, Lombardia, Emilia-Romagna, Sicilia e Friuli Venezia-Giulia. L'associazione tra danno epatico e farmaci è stata analizzata attraverso il metodo caso non caso, dove i casi erano rappresentati dalla segnalazioni di reazioni avverse epatiche (codificate secondo la WHO-ADR's Terminology, System-organ Class 0700) mentre i non-casi (controlli) erano rappresentati da tutte le altre segnalazioni di ADR presenti nella banca dati. La frequenza dell'associazione tra ADR epatiche e farmaci sospetti è stata calcolata mediante il "Reporting Odds Ratio" (ROR) con intervallo di confidenza al 95%, come misura di disproporzionalità. A maggio 2005 il database conteneva 35.767 segnalazioni di ADR, di cui sono state escluse 11,829 schede con relazione di causalità dubbia o non classificabile (criteri OMS).

Delle 23.938 segnalazioni, 1.069 erano relative a danni epatici (casi) e 22.869 non-casi. La percentuale delle segnalazioni gravi in tutta la banca dati era del 40% circa. In riferimento ai casi di ADR epatiche, circa il 74% di esse erano classificabili come gravi. Le classi di farmaci con il maggior numero di casi sono risultate gli inibitori dell'HMG CoA-reduttasi, seguiti dagli antiaggreganti piastrinici, FANS e macrolidi. In conclusione le reazioni avverse epatiche sono un importante limite di molti farmaci ampiamente usati nella pratica clinica. Nei pazienti che assumono farmaci di cui è nota l'epatotossicità sarebbe bene controllare gli enzimi epatici una volta al mese per i primi sei mesi di trattamento. Così come sarebbe utile, in generale, una migliore conoscenza dell'epidemiologia e dei meccanismi delle reazioni avverse epatiche con l'obiettivo di ridurle.

La sottosegnalazione e la segnalazione selettiva sono le limitazioni principali di un sistema di farmacovigilanza basato sulla segnalazione spontanea. Anche l'eccessiva segnalazione indotta da eventi esterni può compromettere l'individuazione dei segnali a causa dell'incremento del rumore di fondo. Lo scopo dello studio è stato quello di esaminare la possibile influenza di provvedimenti regolatori e di altri eventi esterni sul tasso di segnalazione spontanea delle ADR in Italia, analizzando 4 situazioni occorse negli ultimi dieci anni: tosse da ACE inibitori, statine e rabdomiolisi, nimesulide ed epatotossicità, COXIB e danno cardiovascolare. I nostri risultati confermano che per gli ACE inibitori: nel biennio 1998-1999 è stato osservato un incremento di circa 5 volte nel tasso di segnalazione di tosse da ACE inibitori, a seguito della limitazione della rimborsabilità dei sartani ai soli casi di intolleranza agli ACE inibitori. Statine: dopo il caso della cerivastatina nel 2001 il tasso di segnalazione di ADR muscolo-scheletriche subì un incremento di oltre 4 volte, il 60% di tutte le segnalazioni prodotte in quell'anno, con una riduzione progressiva negli anni successivi. Nimesulide: si è osservato un incremento nella segnalazioni di ADR epatiche a seguito del ritiro del farmaco dal mercato svedese e spagnolo nel 2002. COXIB: nel periodo 2000-2004 non si è

osservata nessuna modifica importante nel tasso di segnalazione delle ADR cardiovascolari. Dopo il ritiro del rofecoxib nel settembre 2004, sia il tasso di segnalazione delle ADR sia i consumi dei COXIB sono calati notevolmente nel 2005. I nostri dati suggeriscono che la segnalazione spontanea può essere influenzata in varie maniere da eventi esterni. Ciò rende necessaria l'adozione di interventi volti ad aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sull'utilità e i limiti dei sistemi spontanei farmacovigilanza. Infine, è stato analizzato il profilo di sicurezza della ticlopidina sulla base del database di segnalazione spontanea del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza usando il metodo caso/non caso. I nostri dati suggeriscono che le reazioni ematologiche sono risultate le più segnalate, seguite dalle reazioni epatobiliari e gastrointestinali. Il numero di segnalazioni di ADR gravi, particolarmente quelle di tipo ematologico, sono risultate numericamente elevate così come le reazioni ad esito fatale a carico della ticlopidina confermano che il profilo di sicurezza di questo medicinale è molto variabile e complesso.

Riassunto in inglese

This PhD thesis concerns the evaluation of drug safety by development the investigation of adverse drug reaction and influence of regulatory measures and other external factors on the rate of adverse drug reaction reporting. We developed the investigation using a spontaneous reporting database of the Italian Interregional Group of Pharmacovigilance (GIF) collected from January 1990 till today. Adverse drug reactions can involve all tissues and organs, and liver injuries are considered among the most serious and are a cause of concern among physicians and patients. Liver damage is a potential complication for most drugs due to the anatomical and physiological features of the liver, which represents a primary target of drug toxicity. The present study was based on data from spontaneous reporting in six Italian Regions (Veneto, Provincia Autonoma di Trento, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, these regions joined the database in the order given) that maintain a pooled ADR database. The spontaneous reports collected from January 1990 to May 2005 were analysed. Association between drugs and hepatic ADRs was analysed using a case/non case method. Cases were defined as reports of hepatic adverse reactions classified under organ-system class code 700 of the WHO-ART classification. Non-cases were all reports of reactions other than those being studied. Association between liver damage and the suspected drug was calculated using the ADR reporting odds ratio (ROR) as a measure of disproportionality. On May 2005, the database contained 35,767 reports of ADR, of which 11,829 were excluded because unclassifiable or unlikely in terms of causality assessment. Therefore, the analysis was carried out on 23,938 reports, of which 1,069 concerning hepatic ADRs (cases) and 22,869 non-cases. The percentage of the serious ADRs was about 40% in the overall database, and about 74% among the cases. Statins, antiplatelet agents, NSAIDs and macrolides were the drug classes with the highest number of cases. Hepatic adverse drug reactions remain an important

concern for several widely used drugs in clinical practice. Monitoring hepatic enzymes on a monthly basis for the first six months of treatment has been suggested for patients taking medications that are known as hepatotoxic. A better knowledge of epidemiology and mechanisms of hepatic ADRs may contribute to minimize their occurrence. Underreporting and selective reporting are considered the main limitations of a spontaneous reporting-based pharmacovigilance system. However, also excessive reporting induced by external events may impair signal detection, by increasing the noise level. The aim of this study was to examine the influence of regulatory measures and other external factors on the rate of adverse drug reaction reporting in Italy focusing on four situations occurred in the last ten years: ACE inhibitors-induced cough, statins and rhabdomyolysis, nimesulide and hepatic toxicity, and coxib-induced cardiovascular risk. Our data suggest ACE inhibitors: a five-fold increase in the reporting rate of ACE Inhibitor-induced cough was observed in 1998 and 1999 following the restriction of ARB reimbursement whereas the number of all the other ADRs remained unchanged (Figure 1). The reimbursement restriction of ARBs was removed at the end of 1999, and the ADR reporting rate in 2000 returned to the level of 1997. The proportion of cough reports concomitantly decreased in the following years. Statins: after the “cerivastatin case” in 2001 the reporting rate increased of more than four-fold with musculoskeletal ADRs representing about 60% of all the ADRs reported in that year and progressively decreased in the following years (Figure 2). Nimesulide: an increase of hepatic ADR reporting was observed after withdrawal of the drug from the Finnish and Spanish markets in 2002. COXIBs: no important changes in the rate of cardiovascular reporting in the period 2000-2004 were observed. After rofecoxib withdrawal in September 2004 both reporting rate and sales decreased drastically in 2005. Our data suggest that spontaneous ADRs reporting can be differently influenced by external events. Our data emphasize the need of educational initiatives aimed to increase the doctor’s and patient’s

awareness on the usefulness and the limits of the spontaneous pharmacovigilance system. Finally, was to analyse the safety profile of ticlopidine in a spontaneous reporting database of the Italian Interregional Group of Pharmacovigilance (GIF) using a case/non case method. Our data suggest that haematological reactions were the most frequent, followed by hepatic and gastrointestinal reactions. The number of serious reactions, particularly haematological ones, together with the high number of fatal cases confirm that the safety profile of ticlopidine is variable and complicated.

Introduzione

Il concetto di farmacovigilanza si fonda sull'assunto che nessun farmaco può essere considerato completamente sicuro ma risulta tale solo quando il rischio di comparsa di effetti indesiderati è accettabile.

È noto che al momento della registrazione e commercializzazione di un nuovo farmaco, le informazioni sul suo profilo di sicurezza sono necessariamente incomplete, in quanto il suo reale rapporto rischio/beneficio viene meglio definito dopo la sua commercializzazione.

La sperimentazione clinica che precede l'immissione in commercio di un farmaco già fornisce un buon livello informativo riguardo la sua efficacia e sicurezza d'impiego ma non è in grado di prevedere e riprodurre le condizioni di reale utilizzo del farmaco. Le cause principali di questo limite sono imputabili principalmente a tre fattori: il ristretto numero di casi presi in esame, la selezione degli individui partecipanti e i tempi di trattamento relativamente brevi. Nasce quindi la necessità di monitorare costantemente l'impiego di un farmaco affinché il suo processo di sviluppo non si esaurisca con l'introduzione sul mercato ma continui anche nella pratica medica quotidiana, andando così a colmare inevitabili lacune sia in termini di attività terapeutica che di tollerabilità. Di questo si occupa la farmacovigilanza il cui ruolo è quello di ridefinire continuamente e in modo sempre più preciso il rapporto beneficio-rischio del farmaco dopo la sua commercializzazione.^(1,2)

La segnalazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) rappresenta il fondamento della farmacovigilanza post-marketing. Va considerato infatti che la sperimentazione clinica pre-registrativa che caratterizza il processo di sviluppo di un farmaco non è in grado di prevedere e riprodurre le condizioni di reale utilizzo del farmaco. Le cause principali di questo limite sono imputabili principalmente a tre fattori: il ristretto numero di casi

presi in esame, la selezione di individui e i tempi di trattamento relativamente brevi. I pazienti coinvolti nella terza fase, infatti, non superano generalmente il numero di 3.000 e ciò non consente di individuare quelle reazioni avverse gravi che abbiano, ad esempio, un'incidenza inferiore ad un caso su 1.000. Tuttavia, se si considera che il nuovo farmaco verrà prescritto a milioni di persone in tutto il mondo, appare chiaro che un'incidenza di un caso su 10.000 può avere una sua rilevanza clinica e portare ad una modifica del rapporto beneficio-rischio stabilito nella fase pre-registrativa. Comunque, non è realistico realizzare un tipo di sperimentazione che riesca a rilevare la comparsa di reazioni avverse gravi con un'incidenza inferiore a 1/1.000. Infatti si è calcolato che per osservare una reazione avversa (ADR, Adverse Drug Reaction) con una probabilità del 95% è necessario considerare un campione di pazienti 3 volte superiore a quello in cui si verifica, in media, un singolo caso (vedi Figura 1).

Reazione avversa con una incidenza attesa di :	Numero di pazienti che debbono essere osservati per individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse		
	1	2	3
1 su 100	300	480	650
1 su 200	600	960	1300
1 su 1000	3000	4800	6500
1 su 2000	6000	9600	13000
1 su 10000	30000	48000	65000

Figura 1: numero di pazienti necessari per avere il 95% di probabilità di individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse in base alle incidenze indicate di detta reazione.

Per realizzare ciò occorrerebbe un notevole prolungamento dei tempi nella fase pre-registrativa, con conseguente ritardo nella disponibilità del farmaco per i pazienti che ne potrebbero trarre beneficio e un aumento delle spese di ricerca, senza per altro ottenere un'assoluta sicurezza d'impiego.

Inoltre, raramente gli studi clinici di fase II o III includono donne in gravidanza, soggetti anziani, bambini, pazienti con patologie concomitanti e trattati con altri farmaci. Ciò viene fatto per assicurare l'eticità della sperimentazione e l'attendibilità scientifica dei risultati; tuttavia nella pratica medica il nuovo farmaco potrà essere prescritto anche a categorie di soggetti escluse dalle fasi sperimentali a meno che non sussistano particolari controindicazioni. Ad esempio, si calcola che il 79% delle pazienti in gravidanza ricevono almeno un farmaco durante la gestazione, con una media di due farmaci (intervallo 0-6). Per tutte queste categorie di soggetti non è possibile stabilire a priori se si verificheranno reazioni avverse. Infine, bisogna considerare il fattore temporale: gli studi di fase III hanno una durata limitata, 1-2 anni al massimo, mentre alcune reazioni avverse hanno un tempo di latenza superiore. A ciò si aggiunge che alcune categorie di farmaci richiedono un impiego continuativo (antiipertensivi e antidiabetici), anche di decenni.

Obiettivi e metodi generali

Questa tesi nasce dalla raccolta di *segnalazioni spontanee* di sospette reazioni avverse ai farmaci (ADR) con l'obiettivo di svolgere delle ricerche mirate alla valutazione della sicurezza dei farmaci. La tecnica della segnalazione spontanea prevede la raccolta passiva di eventi, classificabili come reazioni avverse, che si verificano dopo l'introduzione di un qualsiasi farmaco sul mercato. Si tratta di un approccio metodologico dotato di una potenzialità intrinseca notevole in quanto consente di sorvegliare un gran numero di pazienti per lunghi periodi di tempo a partire dall'entrata in commercio di un nuovo farmaco. La segnalazione spontanea permette di individuare un elevato numero di eventi e quindi di identificare, per un determinato farmaco, eventuali reazioni avverse inattese o che si discostano dall'atteso in termini qualitativi e quantitativi. I dati ottenuti possono essere utili sia per la generazione di segnali di allarme (che richiedono studi metodologicamente più complessi per la loro conferma), sia per aiutare i medici prescrittori a comprendere meglio il profilo beneficio-rischio dei farmaci.

Un limite intrinseco degli studi che si basano sulla segnalazione spontanea è rappresentato dalla *sottosegnalazione*, infatti solo con un numero adeguato di segnalazioni sarà possibile cogliere un segnale d'allarme tempestivo, ma poiché le segnalazioni spontanee per natura si basano sul concetto di volontarietà accade che il numero delle segnalazioni raccolte sia sempre inferiore al numero delle reazioni realmente accadute.

Anche *l'eccessiva segnalazione* indotta da eventi esterni può compromettere l'individuazione dei segnali a causa dell'incremento del rumore di fondo. A questo proposito è stata svolta un'indagine specifica che ha consentito di ottenere importanti informazioni su come alcuni provvedimenti regolatori adottati in materia di politica del farmaco e eventi

mediatici correlati al ritiro di farmaci dal commercio abbiano influito sul tasso delle segnalazioni spontanee delle ADR.

Oggetto dell'analisi sono state le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ai farmaci presenti nella banca dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF). Il GIF è formato da un gruppo di ricercatori che da anni lavorano in ambito regionale nel campo della farmacovigilanza ed in particolare nella segnalazione spontanea. Le regioni appartenenti al GIF sono l'Emilia Romagna, il Friuli Venezia Giulia, la Lombardia, la Sicilia, il Veneto e la Provincia Autonoma di Trento. Il GIF è costituito da professionisti sanitari provenienti dall'Università e dalle Aziende Sanitarie delle regioni aderenti. Queste regioni collaborano con una attività di ricerca comune che prevede l'accorpamento dei dati della segnalazione spontanea in un unico database (la figura 2 illustra il flusso delle schede di segnalazione spontanea nelle regioni aderenti al GIF). Le segnalazioni prodotte nelle regioni aderenti rappresentano oltre il 60% di tutte le segnalazioni effettuate a livello nazionale. Perciò, il campione utilizzato dal GIF per le sue analisi può essere considerato rappresentativo dell'andamento della farmacovigilanza a livello nazionale.⁽³⁾

Le segnalazioni sono state classificate secondo i criteri di causalità indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come riportato nella tabella 1. Per la presente ricerca sono state prese in esame solo le segnalazioni che presentavano un relazione causale “certa”, “probabile” o “possibile”.

Certa

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, che si manifesti in un arco di tempo plausibile dalla somministrazione del farmaco e che non può essere spiegato da patologie concomitanti o da altri farmaci o prodotti chimici
- La risposta alla sospensione del farmaco (dechallenge) dovrebbe essere clinicamente plausibile
- L'evento deve essere definitivo farmacologicamente o fenomenologicamente, seguendo una procedura di risomministrazione (rechallenge) se necessario

Probabile/verosimile

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, con un rapporto temporale ragionevole dalla somministrazione del farmaco, non attribuibile a patologie concomitanti o ad altri farmaci o prodotti chimici e che produce una risposta clinicamente ragionevole dopo sospensione (dechallenge)
- Le informazioni al rechallenge non sono richieste ai fini di questa definizione

Possibile

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, con un rapporto temporale ragionevole, ma che potrebbe anche essere spiegata da malattie concomitanti o da altri farmaci o prodotti chimici
- Le informazioni sulla sospensione del trattamento possono essere mancanti o poco chiare

Improbabile

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, con un rapporto temporale che rende il rapporto causale improbabile ed in cui altri farmaci, prodotti chimici, o malattia silenti forniscono altre plausibili spiegazioni

Condizionale/non classificata

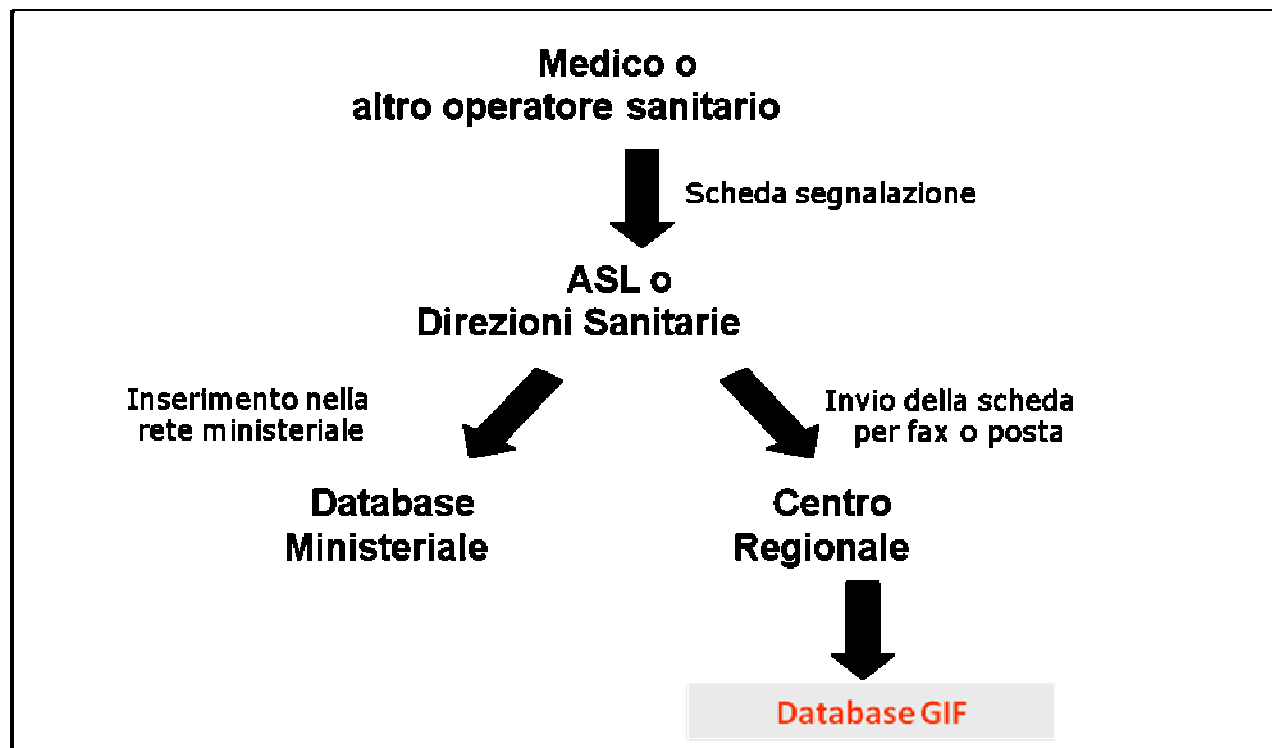
- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, segnalata come reazione avversa, per cui sono essenziali più dati per una valutazione adeguata o i dati supplementari sono in via di esame

Non accertabili/non classificabili

- Un report che suggerisce una reazione avversa che non può essere giudicata, perché le informazioni sono insufficienti o contraddittorie e non possono essere completate o verificate

Tabella 1: criteri per l'attribuzione della relazione di causalità delle sospette reazioni avverse

Figura 2 – Flusso delle schede di segnalazione spontanea



Parte 1: Danno epatico da farmaci

Premessa

Il danno epatico è una complicanza potenziale di tutti i farmaci; il fegato infatti, per le sue caratteristiche anatomiche e fisiologiche, rappresenta uno dei principali organi bersaglio della tossicità da farmaci. La tossicità epatica è in costante aumento e rimane la prima causa di morte indotta da farmaci e di ritiro di un farmaco dal commercio dopo la sua introduzione sul mercato.⁽⁴⁾ Nonostante i progressi che si sono avuti nel campo degli studi tossicologici e degli studi clinici, la frequenza di epatotossicità da farmaci non si è ridotta negli ultimi 10 anni. Questo spiega l'interesse di medici, autorità sanitarie e aziende farmaceutiche a riguardo.

Uno studio effettuato dieci anni fa in un ospedale di Parigi aveva evidenziato che tra tutti i pazienti ricoverati per epatite acuta, il 10% dei casi era imputabile a tossicità iatrogena, e la prevalenza di reazioni avverse epatiche superava il 40% nei pazienti con oltre 50 anni. In un altro studio condotto in Francia nel 1983, si era visto che su 980 casi di epatite da farmaci, il 63% aveva riguardato soggetti di sesso femminile con più di 50 anni.⁽⁵⁾ Le ADR epatiche possono essere di tipo A (prevedibili, dose dipendenti, ad alta incidenza), rappresentate ad esempio dalla necrosi epatocellulare, causata direttamente dal farmaco o, nella maggioranza dei casi, dai suoi metaboliti (un meccanismo tipico è quello del paracetamolo che, a dosi elevate, può originare un metabolita epatotossico). Le reazioni di tipo B (non prevedibili, dose indipendenti, a bassa incidenza) possono

essere immuno-mediate o idiosincrasiche, queste ultime sono generalmente legate alla formazione di metaboliti tossici in individui che hanno un metabolismo alterato su base genetica e la conseguenza può essere ad esempio, necrosi, epatite acuta, tumori epatici ecc. Il tempo di comparsa di un danno epatico è estremamente variabile: per le reazioni di tipo A generalmente varia da pochi giorni a settimane, mentre per le reazioni di tipo B può essere di mesi o anche anni. Diversi principi attivi, tra cui il paracetamolo, danneggiano gli epatociti in un modo definito “dose-dipendente”, e in tal caso la dose somministrata assume maggiore importanza rispetto al metabolismo.

Ulteriori fattori di rischio per l'insorgenza di danno epatico da farmaci sono rappresentati da caratteristiche genetiche (per esempio, la carenza delle varie isoforme dei citocromi P-450) dall'età, dal sesso (i soggetti di sesso femminile sembrano più sensibili all'epatotossicità da farmaci), dalla dieta, dall'assunzione cronica di alcool, dall'interazione tra farmaci (ruolo degli induttori e inibitori enzimatici) e dalla presenza di patologie concomitanti extraepatiche (ad esempio, l'ipertiroidismo può essere causa di epatite se si assume alotano).

Lo scopo dello studio è stato quello di stimare il rischio di ADR epatiche dei farmaci attualmente presenti in commercio in Italia, sulla base delle segnalazioni spontanee presenti nella banca dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) nel periodo compreso tra gennaio 1990 a maggio 2005.

Metodi

L'associazione tra farmaci e danni epatici è stata analizzata utilizzando uno dei metodi più diffusi per l'analisi delle segnalazioni spontanee, il metodo caso/non-caso, dove per casi si intendono le segnalazioni di reazioni avverse epatiche (codificate secondo la WHO-ADR's Terminology, System-organ Class 0700) mentre i non-casi (controlli) sono rappresentati da tutte le altre segnalazioni di ADR presenti nella banca dati.⁽⁶⁾

La frequenza dell'associazione tra ADR epatiche e farmaci sospetti è stata calcolata mediante il Reporting Odds Ratio (ROR) con intervallo di confidenza al 95%, come misura di disproporzionalità. Per il calcolo dell'ROR e dell'intervallo di confidenza al 95% è stato utilizzato il programma statistico Epi Info™, versione 3.3.2 – 2005 (<http://proxy.racine.ra.it/epiinfo/>).⁽⁷⁾

Risultati

Nell'aprile 2005, il database conteneva 35.767 segnalazioni, di cui 11.829 sono state escluse dall'analisi poiché non classificabili o con una relazione di causalità dubbia. L'analisi si è quindi basata su 23.938 segnalazioni, di cui 1.069 (4,46%) relative a danni epatici (casi) e 22.869 non-casi. La percentuale delle segnalazioni gravi in tutta la banca dati era del 40% circa. In riferimento ai casi di ADR epatiche, il 74% di esse erano classificabili come gravi (con 16 casi ad esito letale, l'1,5% del totale dei casi). La tabella 1.1 riporta la descrizione dei casi di reazioni avverse epatiche gravi con i relativi farmaci responsabili. Le segnalazioni considerate presentavano una relazione di causalità certa nel 4,53% dei casi, probabile nel 47,16% dei casi e possibile nel restante 48,3%. Il rapporto maschi/femmine è risultato non significativamente differente tra casi e non-casi (chi-quadro = 3.432, P=0.064).

La Tabella 1.2 mostra i gruppi farmacologici (ATC IV livello) con almeno 10 segnalazioni di reazioni avverse epatiche classificati in ordine decrescente di numero di casi, con i relativi valori di non-casi, ROR e intervallo di confidenza al 95%. La classe farmacologica che presenta il maggior numero di casi è rappresentata dagli inibitori dell'HMG CoA-riduttasi (statine) con 137 casi su 1117 non-casi (ROR = 2,85; 95% CI 2,35 - 3,46). Considerando i singoli principi attivi (Tabella 1.3), la fluvastatina ha riportato il maggior numero di segnalazioni seguita dalla atorvastatina e dalla simvastatina. Lo scarso numero di casi citato per la rosuvastatina e la

cerivastatina è imputabile alla recente introduzione sul mercato della prima e al ritiro dal commercio della seconda (avvenuto nel 2001 a seguito di segnalazioni spontanee di rabdomiolisi ed insufficienza renale acuta ad esito letale). Come mostra la Tabella 1.3, nel gruppo degli antiaggreganti piastrinici, solo per la ticlopidina è stato rilevato un valore significativo di ROR.

Tra i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) c'è una notevole disparità tra casi e non-casi riportati per la nimesulide (ROR = 2,90; CI 95% 2,14 – 3,94), mentre nel caso del ketoprofene (ROR = 2,04; CI 95% 0,79 – 4,09) il dato risulta non statisticamente significativo. Molte segnalazioni di reazioni avverse epatiche hanno riguardato l'utilizzo di macrolidi, e in particolare la claritromicina (ROR = 1,81; CI 95% 1,16 – 2,8), mentre gli altri appartenenti alla classe non mostrano valori di ROR significativi. Lo stesso si è verificato con la classe farmacologica dei fluorochinoloni, nella quale nessuno dei valori ottenuti è significativo, e per i farmaci beta-lattamici, nonostante le molte segnalazioni pervenute per le varie molecole della classe.

La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'utilizzo delle idrazidi, in particolare dell'isoniazide, sono di tipo epatico (28 casi e 7 non-casi) e ciò è responsabile del valore elevato dell'ROR e del relativo intervallo di confidenza (ROR = 87,58; CI 95% 36,44 – 220,3). Un simile andamento è stato riscontrato per i farmaci usati nel trattamento della tubercolosi (18 casi, 7 non-casi). Al contrario molecole con un elevato

numero di segnalazioni hanno avuto effetti indesiderati prevalentemente non a carico del fegato: è il caso dei fluorochinoloni (34 casi, 865 non-casi), dei farmaci ACE-inibitori (16 casi, 471 non-casi), dei coxib (14 casi, 630 non-casi), degli SSRI (14 casi, 255 non-casi), degli inibitori della pompa acida, tra cui omeprazolo e lansoprazolo (13 casi, 336 non-casi) e dei farmaci inibitori dell'acido acetico (diclofenac, indometacina). Anche i derivati della carbossamide presentano un basso numero di segnalazioni rispetto a quelle totali (11 casi, 139 non-casi) tuttavia esse sono quasi tutte riconducibili al medesimo farmaco, la carbamazepina, mentre solo una riguarda l'oxcarbazepina. Tra gli appartenenti alla classe degli interferoni (27 casi, 131 non-casi) il maggior numero di reazioni avverse epatiche si sono avute con l'utilizzo dell'interferone beta-1a (20 casi, 24 non-casi). Per quanto riguarda i farmaci anti-aritmici, le uniche segnalazioni pervenute riguardano l'amiodarone (26 casi, 89 non-casi).

ADR	PRINCIPIO ATTIVO
EPATITE ACUTA	acido valproico, alprazolam, amiodarone, amoxicillina + acido clavulanico, atorvastatina, fluvastatina, isoniazide, nimesulide, ticlopidina, ciclofosfamide, allopurinolo, cerivastatina, azatioprina, acido clodronico, ketorolac, telitromicina, tamoxifene, quetiapina, propafenone, naltrexone, mizolastina, misoprostolo, isoniazide + etambutolo + piridossina, leflunomide, warfarin, ketoconazolo, fenofibrato, doxorubicina, levofloxacina
EPATITE COLESTATICA	amoxicillina + acido clavulanico, claritromicina, fenitoina, fluvastatina, nimesulide, paracetamolo, ticlopidina, simvastatina, stavudina, pravastatina, azitromicina, levofloxacina, lansoprazolo, nevirapina, lamivudina, sulfametoxazolo + trimetoprim, clopidogrel, celecoxib, fluconazolo, fenofibrato, amiodarone, didanosina, eritromicina, azatioprina, enalapril, cefotaxima, diltiazem, amitriptilina, ranitidina
EPATITE	fluvastatina, nimesulide, isoniazide, pirazinamide, rifampicina, sulfametoxazolo + trimetoprim, simvastatina, ketoprofene, nevirapina, amiodarone, fenitoina, ticlopidina, acido valproico, carbamazepina, claritromicina, metotrexato, amoxicillina + acido clavulanico, ciprofloxacina
EPATITE TOSSICA	rifamicina, rifampicina, risperidone, rofecoxib, roxitromicina, sulfametoxazolo + trimetoprim, tamoxifene, tenoxicam, tiamazolo, ticlopidina, tiocolchicoside, vancomicina, venlafaxina, vinorelbina
ITTERO	nimesulide, ticlopidina, claritromicina, ribavirina, interferone alfa-2b, levofloxacina, simvastatina, aloperidolo, clorpromazina, ciclosporina, cefotetan, ketorolac, ciprofloxacina, nifedipina, azatioprina, ciclofosfamide, disulfiram, cefixima, amoxicillina + acido clavulanico, diclofenac, celecoxib, rokitamicina, rifampicina, paroxetina, gemcitabina, nevirapina, eritromicina, isoniazide
DANNO EPATICO	isoniazide, claritromicina, rifampicina, piridossina, etambutolo, fenobarbital, ticlopidina, ciprofloxacina, paracetamolo, nimesulide, aloperidolo, atorvastatina, diclofenac, fluconazolo, ritonavir + lopinavir, tenofovir, valsartan, labetalolo, rofecoxib, cefiximab, azitromicina, amoxicillina + acido clavulanico, interferone beta-1a
ITTERO COLESTATICO	amfotericina B, nevirapina, tenoxicam, repaglinide, omeprazolo, octreotide, flutamide, donepezil, amiodarone
NECROSI EPATICA	claritromicina, diclofenac, flutamide, mirtazapina, paclitaxel, nimesulide, zolpidem
DANNO EPATOCELLULARE	diclofenac, fenofibrato, fluvastatina, levofloxacina, nimodipina, ofloxacina, ranitidina
FUNZIONE EPATICA ALTERATA	ticlopidina, pravastatina, tenofovir, ritonavir + lopinavir, fluvastatina, allopurinolo, tamoxifene, risperidone, rifampicina, nevirapina, amiodarone,
COLECISTITE ACUTA	rifampicina, pirazinamide, isoniazide, etambutolo, infliximab

Tabella 1.1: elenco delle principali reazioni avverse epatiche gravi con i relativi farmaci responsabili

ATC IV	DESCRIZIONE	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
					Inf	Sup
C10AA	Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi	137	1117	2,9	2,4	3,5
B01AC	Antiaggreganti. Piastrinici, esclusa l'eparina	62	399	3,5	2,6	4,6
M01A	FANS	58	457	2,8	2,1	3,7
J01FA	Macrolidi	46	587	1,7	1,2	2,3
J01MA	Fluorochinoloni	34	865	0,8	n.s.	n.s.
J04AC	Idracidi	28	7	87,6	36,4	220,3
L03AB	Interferoni	27	131	4,5	2,9	6,9
C01BD	Antiarritmico, classe III	26	89	6,4	4,0	10,1
J05AF	Nucleotidi e nucleosidi inibitori della trascr. Inversa	22	112	4,3	2,6	6,9
J04AB	Antibiotici	20	24	18,1	9,6	34,1
J01D	Altri antibatterici beta-lattamici	19	245	1,7	1,0	2,7
N02BE	Anilidi	19	177	2,3	1,4	3,8
J04AK	Altri farmaci per il trattamento della tubercolosi	18	7	55,8	22,0	147,2
C09AA	ACE-inibitori, non associati	16	471	0,7	n.s.	n.s.
C10AB	Fibrati	16	65	5,3	3,0	9,5
J05AG	Non-nucleosidi inibitori trascr.inversa	16	49	7,1	3,8	12,8
J01EE	Associaz.di sulfonamidi con trimetoprim	15	233	1,4	n.s.	n.s.
M01AH	Coxib	14	630	0,5	0,3	0,8
N06AB	Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione	14	255	1,2	n.s.	n.s.
A02BC	Inibitori della pompa acida	13	273	1,0	n.s.	n.s.
L02BB	Antiandrogeni	13	38	7,4	3,7	14,4
M01AB	Derivati dell'acido acetico e sost.correlate	12	336	0,8	n.s.	n.s.
N03AB	Derivati dell'idantoina	11	23	10,3	4,7	22,2
N03AF	Derivati della carbossamide	11	139	1,7	n.s.	n.s.
N03AG	Derivati degli acidi grassi	11	33	7,2	3,4	14,8
N05AH	Diazepine, ossazepine e tiazepine	11	67	3,5	1,8	6,9
J02AC	Derivati triazolici	10	86	2,5	1,2	5,0
L04AA	Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	10	138	1,6	n.s.	n.s.
N02AA	Alcaloidi naturali dell'oppio	10	45	4,8	2,3	9,9

Tabella 1.2: numero casi e non casi e relativi dati di ROR delle classi farmacologiche con almeno 10 casi (CI 95%).

Tabella 1.3: numero dei casi e non casi e relativi dati di ROR dei singoli principi attivi (CI 95%).

Classe farmacologica (ATC IV)	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Inibitori dell'HMG CoA riduttasi	137	1117	2,85	2,35	3,46
Fluvastatina	57	117	10,91	7,8	15,4
Atorvastatina	27	303	1,92	1,26	2,91
Simvastatina	31	302	2,22	1,5	3,28
Cerivastatina	6	212	0,60	n.s.	n.s.
Pravastatina	10	129	1,66	n.s.	n.s.
Rosuvastatina	6	54	2,38	n.s.	n.s.
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	62	399	3,46	2,6	4,59
Ticlopidina	58	281	4,59	3,4	6,19
Clopidogrel	3	39	1,64	n.s.	n.s.
acido acetilsalicilico + MgOH + alge	1	79	0,27	n.s.	n.s.
FANS	58	457	2,8	2,1	3,74
Nimesulide	52	394	2,90	2,14	3,94
Ketoprofene	6	63	2,04	n.s.	n.s.
Macrolidi	46	587	1,7	1,24	2,33
Clarithromicina	24	286	1,81	1,16	2,8
Azitromicina	8	112	1,53	n.s.	n.s.
Roxitromicina	2	32	1,33	n.s.	n.s.
Eritromicina	7	22	6,82	2,65	16,83
Telitromicina	1	56	0,38	n.s.	n.s.
Spiramicina	1	46	0,46	n.s.	n.s.
Fluritromicina	1	14	1,52	n.s.	n.s.
Iosamicina	1	7	3,05	n.s.	n.s.
Miocamicina	1	12	1,78	n.s.	n.s.
Fluorochinoloni	34	865	0,83	n.s.	n.s.
Levofloxacina	17	373	0,97	n.s.	n.s.
Ciprofloxacina	13	268	1,03	n.s.	n.s.
Norfloxacina	2	76	0,56	n.s.	n.s.
Ofloxacina	1	27	0,79	n.s.	n.s.
Lomefloxacina	1	121	0,18	n.s.	n.s.
Idrazidi	28	7	87,58	36,44	220,3
Isoniazide	28	7	87,49	36,41	220,08
Interferoni	27	131	4,48	2,88	6,93
interferone Beta-1°	20	24	18,08	9,57	34,06
interferone Alfa-2b	3	48	1,33	n.s.	n.s.
interferone Beta-1b	3	15	4,27	n.s.	n.s.
peg-interferone Alfa-2b	1	44	0,48	n.s.	n.s.
Antiaritmico, classe III	26	89	6,36	3,99	10,08
Amiodarone	26	89	6,35	3,99	10,07

Continua

Classe farmacologica (ATC IV)	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Nucleotidi e nucleosidi inib. Trascr. Inversa	22	112	4,26	2,61	6,88
Didanosina	4	11	7,77	2,09	26,37
Lamivudina	3	21	3,05	n.s.	n.s.
lamivudina + zidovudina	1	17	1,25	n.s.	n.s.
Abacavir	2	20	2,13	n.s.	n.s.
Stavudina	9	29	6,66	2,93	14,72
Tenofovir	2	8	5,34	n.s.	n.s.
Zalcitabina	1	6	3,55	n.s.	n.s.
Antibiotici	20	24	18,09	9,58	34,09
Rifampicina	18	19	20,52	10,27	40,95
Rifamicina	2	5	8,54	1,15	49,29
Altri antibatterici beta-lattamici	19	245	1,67	1,01	2,72
Cefepime	2	21	2,03	n.s.	n.s.
Cefixime	4	45	1,90	n.s.	n.s.
Cefotaxime	1	62	0,34	n.s.	n.s.
Cefotetan	4	17	5,03	1,43	15,88
Cefprozil	1	31	0,69	n.s.	n.s.
Ceftazidima	2	43	0,99	n.s.	n.s.
Ceftizoxima	1	6	3,55	n.s.	n.s.
Ceftriaxone	4	239	0,35	0,11	0,99
Anilidi	19	177	2,31	1,39	3,8
Paracetamolo	18	175	2,21	1,31	3,68
paracetamolo + acido ascorbico + propifenazone	1	2	10,66	1,5	36,91
Altri farmaci per il tratt. Della tubercolosi	18	7	55,77	21,98	147,16
Pirazinamide	12	3	86,19	22,72	384,49
Etambutolo	6	4	32,14	8,06	135,28
ACE-inibitori, non associati	16	471	0,72	n.s.	n.s.
Enalapril	9	203	0,94	n.s.	n.s.
Lisinopril	2	75	0,57	n.s.	n.s.
Ramipril	2	142	0,30	n.s.	n.s.
Captopril	1	23	0,93	n.s.	n.s.
Delapril	1	17	1,25	n.s.	n.s.
Moexipril	1	11	1,94	n.s.	n.s.
Fibrati	16	65	5,31	2,95	9,46
Fenofibrato	14	42	7,18	3,73	13,63
Gemfibrozil	2	23	1,85	n.s.	n.s.
Non-nucleosidi inibitori trascr. Inversa	16	49	7,06	3,84	12,81
Nevirapina	15	29	11,16	5,69	21,66
Efavirenz	1	20	1,07	n.s.	n.s.
Associaz. Di sulfonamidi con trimetoprim	15	233	1,38	n.s.	n.s.
sulfametoxazolo + trimetoprim	15	233	1,38	n.s.	n.s.

Continua

Classe farmacologica (ATC IV)	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Coxib	14	630	0,47	0,26	0,81
celecoxib	7	301	0,49	n.s.	n.s.
rofecoxib	5	268	0,39	0,14	0,99
etoricoxib	2	61	0,70	n.s.	n.s.
Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione	14	255	1,17	n.s.	n.s.
paroxetina	5	116	0,92	n.s.	n.s.
sertralina	4	48	1,78	n.s.	n.s.
citalopram	3	47	1,36	n.s.	n.s.
fluvoxamina	1	27	0,79	n.s.	n.s.
Inibitori della pompa acida	13	273	1,02	n.s.	n.s.
omeprazolo	6	73	1,76	n.s.	n.s.
pantoprazolo	3	55	1,16	n.s.	n.s.
esomeprazolo	2	79	0,54	n.s.	n.s.
lansoprazolo	2	66	0,65	n.s.	n.s.
Antiandrogeni	13	38	7,37	3,72	14,37
flutamide	11	5	47,36	15,22	156,27
bicalutamide	2	33	1,29	n.s.	n.s.
Derivati imidazolici contenenti zolfo	12	48	5,38	2,7	10,5
tiamazolo	12	48	5,38	2,7	10,49
Derivati dell'acido acetico e sost. correlate	12	336	0,76	n.s.	n.s.
diclofenac	9	256	0,75	n.s.	n.s.
indometacina	2	44	0,97	n.s.	n.s.
Derivati dell'idantoina	11	23	10,3	4,7	22,15
fenitoina	10	23	9,34	4,15	20,6
Derivati della carbossamide	11	139	1,7	n.s.	n.s.
carbamazepina	10	105	2,04	1	4,03
oxcarbazepina	1	34	0,63	n.s.	n.s.
Derivati degli acidi grassi	11	33	7,17	3,41	14,79
acido valproico	9	25	7,73	3,34	17,37
acido valproico + sodio valproato	1	5	4,26	n.s.	n.s.
valpromide	1	3	7,11	1,02	30,51
Diazepine, ossazepine e tiazepine	11	67	3,53	1,76	6,91
olanzapina	10	37	5,80	2,7	12,16
quetiapina	1	30	0,71	n.s.	n.s.
Derivati triazolici	10	86	2,49	1,22	4,96
fluconazolo	4	40	2,14	n.s.	n.s.
itraconazolo	6	46	2,79	1,07	6,82
Sostanze ad az. immunosoppressiva selettiva	10	138	1,55	n.s.	n.s.
ciclosporina	2	14	3,05	n.s.	n.s.
infliximab	1	95	0,22	n.s.	n.s.
leflunomide	6	20	6,42	2,31	16,92
Alcaloidi naturali dell'oppio	10	45	4,78	2,25	9,85
paracetamolo + codeina	10	45	4,77	2,25	9,84

Discussione e conclusioni

Questo studio nasce dalla raccolta di segnalazioni spontanee che si riferiscono a reazioni avverse epatiche. La segnalazione spontanea permette di individuare un elevato numero di eventi e quindi di identificare, per un determinato farmaco, eventuali reazioni avverse inattese o che si discostano dall'atteso in termini qualitativi e quantitativi.

Dalla nostra analisi emerge che, come riportato anche in altri studi simili, i soggetti di sesso femminile sono generalmente più esposti agli effetti indesiderati dei farmaci rispetto alla popolazione maschile. Il motivo potrebbe essere dovuto a molteplici fattori, primo tra tutti la diversa farmacocinetica dei principi attivi nelle femmine rispetto ai maschi.⁽⁸⁾ A ciò si aggiungono l'influenza degli ormoni sul metabolismo delle sostanze, il maggior consumo di farmaci nelle donne e la loro maggiore attenzione nel riferire al medico eventuali effetti indesiderati.

La classe di farmaci con il maggior numero di segnalazioni è rappresentata dalle statine, sostanze largamente utilizzate per la prevenzione di patologie cardiovascolari. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che le statine hanno un buon profilo di sicurezza. Sebbene la comparsa di danni epatici gravi (morte, ospedalizzazione, invalidità permanente, pericolo di vita) nei soggetti trattati con statine sia un evento non comune (si tratta per lo più di reazioni idiosincrasiche o su base immunoallergica), spesso si osserva un aumento asintomatico delle transaminasi epatiche fino a tre volte il limite superiore dei valori normali. Gli aumenti sono spesso intermittenti e

non si associano ad altri sintomi di tossicità epatica. Il meccanismo con cui le statine causano un aumento asintomatico degli enzimi epatici è sconosciuto. È stato ipotizzato che questo fenomeno sia dovuto alla diminuzione dei lipidi promossa dalle statine piuttosto che ad un effetto diretto delle statine sul fegato, soprattutto perché l'aumento si verifica con tutti i farmaci ipolipemizzanti.⁽⁹⁾

La letteratura riporta che, in generale, le statine possono causare un innalzamento degli enzimi epatici in circa l'1-2% dei pazienti e che l'aumento nei livelli delle transaminasi dei pazienti trattati con statine è simile a quello osservato nei pazienti trattati con placebo (OR = 1,26, 95% CI 0.99-1.62). Sulla base di ciò è stato ipotizzato che i pazienti iperlipidemicici siano soggetti a fluttuazioni spontanee nei valori degli enzimi epatici anche quando non assumono statine. I nostri dati non possono fornire stime di incidenza per la natura stessa dei dati di partenza, tuttavia l'ROR delle statine indica come le ADR epatiche siano segnalate in maniera statisticamente superiore rispetto ad altre reazioni avverse da statine. Infatti le segnalazioni di ADR da statine presenti nella banca dati sono 1254, mentre le segnalazioni di ADR epatiche (casi) ammontano a 137, ovvero il 10,9% del totale.

Dall'analisi è emerso che per i FANS il valore di ROR è statisticamente significativo. Questo dato deriva fondamentalmente dal numero di segnalazioni di ADR epatiche da nimesulide (ROR = 2,90, CI 95% 2,14-3.94). E' noto che la principale tossicità da FANS riguarda il

tratto gastrointestinale. Tuttavia, in letteratura sono reperibili diverse evidenze a sostegno dell'epatotossicità di alcuni rappresentanti di questa classe. In particolare una rassegna sistematica del 2004, ha evidenziato che i FANS principalmente associati a reazioni avverse epatiche, clinicamente rilevanti, sono la nimesulide e il sulindac. Ulteriori fattori di rischio per lo sviluppo di tali ADR sono il sesso femminile e l'età avanzata. Il fatto che si tratti di sostanze largamente utilizzate dalla popolazione generale fa sì che il problema assuma una certa rilevanza clinica nonostante l'incidenza di danno epatico sia relativamente bassa e impone una maggiore cautela da parte dei medici.

Inoltre, nel 2002 la nimesulide era stata oggetto di una rivalutazione del profilo di sicurezza da parte dell'Autorità Sanitaria Italiana, a seguito della decisione delle Autorità finlandesi di revocare il farmaco dopo alcune segnalazioni di ADR epatiche ad esito letale.⁽¹⁰⁾ Ciò ha comportato la rivalutazione del rapporto beneficio-rischio della nimesulide, con particolare riferimento alla tossicità epatica, concludendo che la frequenza di reazioni avverse epatiche serie da nimesulide è da considerarsi molto rara. Ciò nonostante, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA) ha imposto ulteriori precauzioni sull'uso della nimesulide in stretto riferimento al suo potenziale epatotossico. Non è da escludere che il clamore suscitato per un farmaco largamente utilizzato abbia contribuito ad una maggiore vigilanza e quindi anche ad un conseguente aumento del numero delle segnalazioni. La

nimesulide è oggi disponibile solo su prescrizione ed è distribuita a seguito di una ricetta medica NON ripetibile.⁽¹¹⁾

Per quanto riguarda i farmaci utilizzati nella terapia dell'infezione da HIV, nei pazienti in trattamento con questi farmaci spesso si rilevano livelli sierici elevati di transaminasi (ALT e AST) e si stima che tale alterazione evolva, entro il primo anno di trattamento, in epatotossicità nel 5-10% dei casi [21]. Tuttavia, nella maggior parte dei casi le ADR epatiche si risolvono in pochi mesi senza portare alla comparsa dei sintomi caratteristici dell'epatite acuta o di altre patologie epatiche. Uno studio di coorte ha rilevato che l'aumento dei valori degli enzimi epatici interessa tutti i farmaci antiretrovirali, come confermato dalle segnalazioni presenti nel nostro database. La percentuale di pazienti che mostrano un aumento dei valori di AST e ALT maggiore di 5 volte rispetto al limite superiore dei valori normali durante la terapia con NNRTI è relativamente bassa ma è significativamente alta per i soggetti affetti contemporaneamente da epatite B o C.⁽¹²⁾

Tra gli inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidici, la nevirapina è quella che presenta il maggior numero di segnalazioni (15 casi 29 non-casi OR = 11,16, CI 95% 5,69-21,66) ed è l'unica con un ROR significativo. I dati provenienti da 17 studi clinici sulla nevirapina hanno dimostrato che il 10% di tutti i pazienti trattati con questo farmaco mostravano livelli di AST e/o ALT 5 volte maggiori rispetto al limite superiore dei valori normali[22]. Le epatiti indotte da nevirapina si

verificano poco dopo l'inizio della somministrazione del farmaco sia nei pazienti già affetti da danni epatici che in quelli con una funzionalità epatica normale.

I macrolidi rappresentano una classe di farmaci largamente utilizzata nella terapia antibiotica. Nonostante le numerose segnalazioni presenti nel nostro database, solo la claritromicina e l'eritromicina hanno un ROR significativo.

Un valore di ROR significativo è emerso per le segnalazioni di ADR epatiche a carico dell'amiodarone (26 casi su 89 non-casi). Questo dato è compatibile con quanto riportato nella scheda tecnica e, più in generale, in letteratura. Le alterazioni funzionali e istologiche del fegato, indotte dal trattamento con amiodarone, sono generalmente caratterizzate da un aumento nei livelli delle transaminasi durante la terapia a lungo termine. Uno studio clinico riguardante l'amiodarone ha rivelato che l'aumento asintomatico nei test di funzionalità epatica si verifica nel 15-55% dei pazienti. Il danno epatico sintomatico è apparso meno frequentemente, ma si sono verificati casi di epatomegalia, ittero, cirrosi e epatite cronica attiva.⁽¹³⁾

Tra i farmaci antiaggreganti piastrinici, la ticlopidina presenta il maggior numero di segnalazioni (58 casi 281 non-casi ROR = 4,59 CI 95% 3,14-6,19) ed è l'unico ad avere un ROR significativo. Uno studio spagnolo ha riportato una frequenza di ADR epatiche da ticlopidina (21,1%) molto simile al nostro (20,6%). L'epatotossicità causata dalla somministrazione di ticlopidina è nota da tempo. Questa reazione avversa sembra si verifichi con

un meccanismo idiosincrasico e si manifesta frequentemente con colestasi. La somministrazione di un dosaggio di ticlopidina inferiore a quello terapeutico non protegge il paziente dallo sviluppo di epatotossicità, per questo motivo è necessario considerare attentamente il rapporto beneficio-rischio prima di trattare un paziente con questo farmaco, considerando inoltre la disponibilità di valide alternative terapeutiche come il clopidogrel.⁽¹⁴⁾

Per quanto riguarda gli interferoni, abbiamo notato una significativa disproporzionalità tra l'interferone beta-1a (utilizzato nel trattamento della sclerosi multipla) e gli altri interferoni. Infatti, il data base contiene 20 segnalazioni di ADR epatiche da interferone beta-1a su un totale di 24 segnalazioni (ROR = 18,08; CI 95% 9.57 – 34.06); negli altri casi non si superano le 3 segnalazioni di ADR epatiche e i relativi ROR non sono significativi. Questi risultati sono in linea con quanto riportato in letteratura, ma non nelle schede tecniche dei vari interferoni, che attribuiscono al beta-1a una maggiore epatotossicità, sebbene raramente grave.

Il paracetamolo è un noto farmaco epatotossico. Il meccanismo con cui induce epatotossicità è dose-dipendente, infatti può causare insufficienza epatica fulminante qualora venga somministrato ad elevate dosi, ma questa reazione avversa grave può comunque verificarsi alle dosi terapeutiche in individui sensibili. Il danno epatico non è causato dal paracetamolo stesso, ma è dovuto alla formazione di un suo metabolita attivo (n-acetilbenzochinonimmina), ad opera del citocromo P-450. La dose massima

giornaliera di paracetamolo somministrabile è pari a 4 grammi. I pazienti che assumono una quantità di farmaco superiore a 4 grammi, in particolar modo quelli con un fattore di rischio certo, hanno una maggiore probabilità di sviluppare epatotossicità. Anche l'associazione paracetamolo + codeina ha mostrato un ROR statisticamente significativo, tuttavia va precisato che è la componente rappresentata dal paracetamolo ad essere responsabile dell'epatotossicità. Infatti, in letteratura non sono reperibili evidenze a sostegno della tossicità epatica della codeina.⁽¹⁵⁾

Altre classi di farmaci mostrano un ROR non significativo tra queste l'intera classe degli così come i singoli principi attivi. Tuttavia, si nota una certa sproporzione tra le segnalazioni di ADR epatiche da enalapril (9 segnalazioni) rispetto agli altri farmaci appartenenti alla classe (1-2 segnalazioni). Va evidenziato che si tratta di reazioni avverse epatiche transitorie e di lieve entità. Questo andamento è confermato anche dai dati presenti in letteratura. Il potenziale impatto epatico da parte dell'enalapril, ma non della classe degli ACE inibitori, dovrebbe essere tenuta in considerazione al momento della prescrizione.

Tutti i principali farmaci antiepilettici possono dare reazioni epatotossiche, sebbene le reazioni epatiche ad esito fatale siano rare. Il meccanismo, l'incidenza e il profilo di rischio di molte reazioni differisce da farmaco a farmaco. Le segnalazioni presenti nel nostro database si riferiscono in particolar modo alla fenitoina, alla carbamazepina e all'acido valproico. Per tutti e tre i farmaci i valori di ROR sono significativi. Per i

primi due farmaci, l'epatotossicità sembra essere determinata da un meccanismo di ipersensibilità. Sebbene il profilo dei pazienti a rischio non sia stato ancora del tutto chiarito, dai dati presenti in letteratura è emerso che gli adulti hanno un rischio maggiore, rispetto ai bambini, di sviluppare epatotossicità grave o ad esito fatale. Una volta che il danno epatico ha avuto inizio, il rischio di mortalità è del 10-38% per la fenitoina e del 25% per la carbamazepina. L'epatotossicità causata dalla somministrazione di valproato è stata definita più chiaramente, infatti i bambini di età inferiore a 2 anni che assumono più di un farmaco anticonvulsivante e che sono affetti da altre patologie, sono i principali pazienti a rischio. Al contrario di quanto accade con gli altri agenti antiepilettici, i soggetti adulti trattati con valproato hanno il più basso rischio di epatotossicità. L'uso concomitante di farmaci per il trattamento dell'epilessia, che hanno azione inducente sugli enzimi microsomiali epatici (fenitoina e fenobarbitale), può aumentare la produzione di metaboliti tossici e quindi di epatotossicità. L'elevato potenziale epatotossico dei farmaci antiepilettici, e in particolare delle molecole descritte, impone una particolare cautela nel loro utilizzo, con particolare riferimento alle categorie di pazienti più sensibili.⁽¹⁶⁾

Le reazioni avverse da farmaci sono una potenziale fonte di preoccupazione per i medici quando prescrivono o consigliano un farmaco. Tali reazioni avverse rappresentano un problema clinico importante e di gran lunga superiore a quanto effettivamente percepito.

Una meta-analisi pubblicata su JAMA nel 1998, aveva evidenziato che l'incidenza di reazioni avverse gravi, e in particolare ad esito letale, era risultata estremamente elevata. Infatti, nel 1994, 2.216.000 (CI 95%, 1.721.000 – 2.711.000) pazienti ospedalizzati avevano subito un'ADR, dei quali 106.000 (CI 95%, 76.000-137.000) erano deceduti come conseguenza della reazione avversa. Tale stima poneva le ADR tra la quarta e la sesta causa principale di morte nella popolazione (vedi Tabella 1.4). Per le ragioni descritte nella sezione dei metodi, tra le reazioni avverse da farmaci, quelle a carico del fegato rappresentano un problema rilevante sia in termini di mortalità che di causa di sospensione dal commercio dei farmaci.⁽¹⁷⁾

Gli studi che si basano sulla segnalazione spontanea risentono di alcuni limiti, come la eterogeneità delle segnalazioni e il fenomeno della sottosegnalazione, tuttavia possono essere utili sia per la generazione di segnali di allarme (che richiedono studi metodologicamente più complessi per la loro conferma), sia per aiutare i prescrittori a comprendere meglio il profilo beneficio-rischio dei farmaci.

Tabella 1.4: principali cause di morte negli Stati Uniti nel 1994; da *JAMA* 1998;279:1200-5.

Cause	Numero di morti (1994)
Malattie cardiovascolari	743.460
Tumori	529.904
Stroke	150.108
Malattie polmonari	101.077
Incidenti	90.523
ADR	76.000 (106.000)
Polmoniti	75.719
Diabete	53.894

Il nostro studio ha messo in evidenza che le reazioni avverse epatiche riguardano numerose classi farmacologiche e che la segnalazione di tali ADR risulta essere statisticamente significativa per numerosi principi attivi. Si tratta principalmente di farmaci di impiego comune, come nel caso degli antiinfiammatori (nimesulide) delle statine o di diverse classi di antibiotici. Ciò indica che il rischio di subire una ADR epatica interessa un numero estremamente elevato di soggetti. Per alcune classi farmacologiche (IV livello ATC) non è stata riscontrata una associazione positiva con l'insorgenza di reazioni avverse epatiche. Al contrario, tale associazione è stata evidenziata per singoli principi attivi. È il caso delle sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva che, come classe, ha evidenziato un ROR non significativo, mentre per la leflunomide (utilizzata nel trattamento dell'artrite reumatoide) si è osservato un indice di disproporzionalità molto elevato (ROR = 6,42; CI 95% 2,31 – 16,92). Ciò dovrà essere tenuto in considerazione nella selezione di un regime terapeutico immunosoppressivo. In altri casi, per singoli principi attivi, è stato riscontrato un numero di segnalazioni di ADR epatiche superiore alla media. Alcuni esempi sono rappresentati dai fluorochinoloni e dagli ACE inibitori. Per i primi, la levofloxacina e la ciprofloxacina hanno ricevuto rispettivamente 17 e 13 segnalazioni contro 1-2 segnalazioni degli altri congeneri. Analogo andamento ha riguardato gli ACE inibitori, con l'enalapril oggetto di 9 segnalazioni contro le 1-2 segnalazioni degli altri principi attivi della classe. Ovviamente, le differenze tra composti nel

numero di segnalazioni rispecchiano anche il diverso grado di utilizzo di tali composti. In ogni caso, occorre tenere in considerazione il differente profilo di tollerabilità dei singoli principi attivi, così come la presenza di eventuali fattori predisponenti dei pazienti, nel momento in cui viene stabilita e prescritta una terapia.

I nostri dati, inoltre, hanno evidenziato che per alcune classi di farmaci, per esempio nel caso degli inibitori della pompa protonica e degli antidepressivi SSRI, non si rileva una associazione statistica con il danno epatico. A parte rari casi di epatotossicità segnalati in letteratura, si può concludere che queste classi di farmaci siano sufficientemente sicure dal punto di vista della tossicità epatica.

In conclusione, la crescente disponibilità di informazioni sui profili di epatotossicità dei farmaci può essere di aiuto nel prevenire l'insorgenza di reazioni nocive e inattese a carico del fegato. È stato da più parti suggerito che il monitoraggio mensile della funzionalità epatica può rappresentare uno strumento valido di prevenzione, in particolare per quei farmaci noti per la loro epatotossicità, per es. isoniazide, statine, nimesulide ed altri. Sebbene non sia realistico ritenere di eliminare completamente i rischi potenziali connessi con l'uso dei farmaci, l'appropriata valutazione del loro rapporto beneficio-rischio potrà contribuire a minimizzare la comparsa di reazioni avverse.

Parte 2: Influenza di eventi esterni sul tasso di segnalazione spontanea in Italia

Premessa

Benché la raccolta delle segnalazioni delle ADR rappresenti il fondamento della farmacovigilanza post-marketing in quanto rappresenta il primo campanello d'allarme a proposito di eventi legati alla sicurezza di un farmaco, le limitazioni principali di un sistema di farmacovigilanza basato sulla segnalazione spontanea sono la *sottosegnalazione* e la *segnalazione selettiva*.⁽¹⁸⁾

Anche *l'eccessiva segnalazione* indotta da eventi esterni può compromettere l'individuazione dei segnali a causa dell'incremento del rumore di fondo. A tale proposito, è stata valutata la possibile influenza di provvedimenti regolatori e di altri eventi esterni sul tasso di segnalazione spontanea delle ADR in Italia, analizzando 4 situazioni occorse negli ultimi dieci anni: ACE inibitori e tosse, statine e rabdomiolisi, nimesulide ed epatotossicità, COXIB e danno cardiovascolare.⁽¹⁹⁾

Metodi

Lo studio si è basato sulle segnalazioni spontanee di ADR presenti nel database raccolte nel periodo gennaio 1995 – dicembre 2005. La figura 2.1 illustra il tasso di segnalazione espresso come numero di segnalazioni per milione di abitanti nelle regioni aderenti al GIF nel periodo compreso tra il 1995 e il 2005.

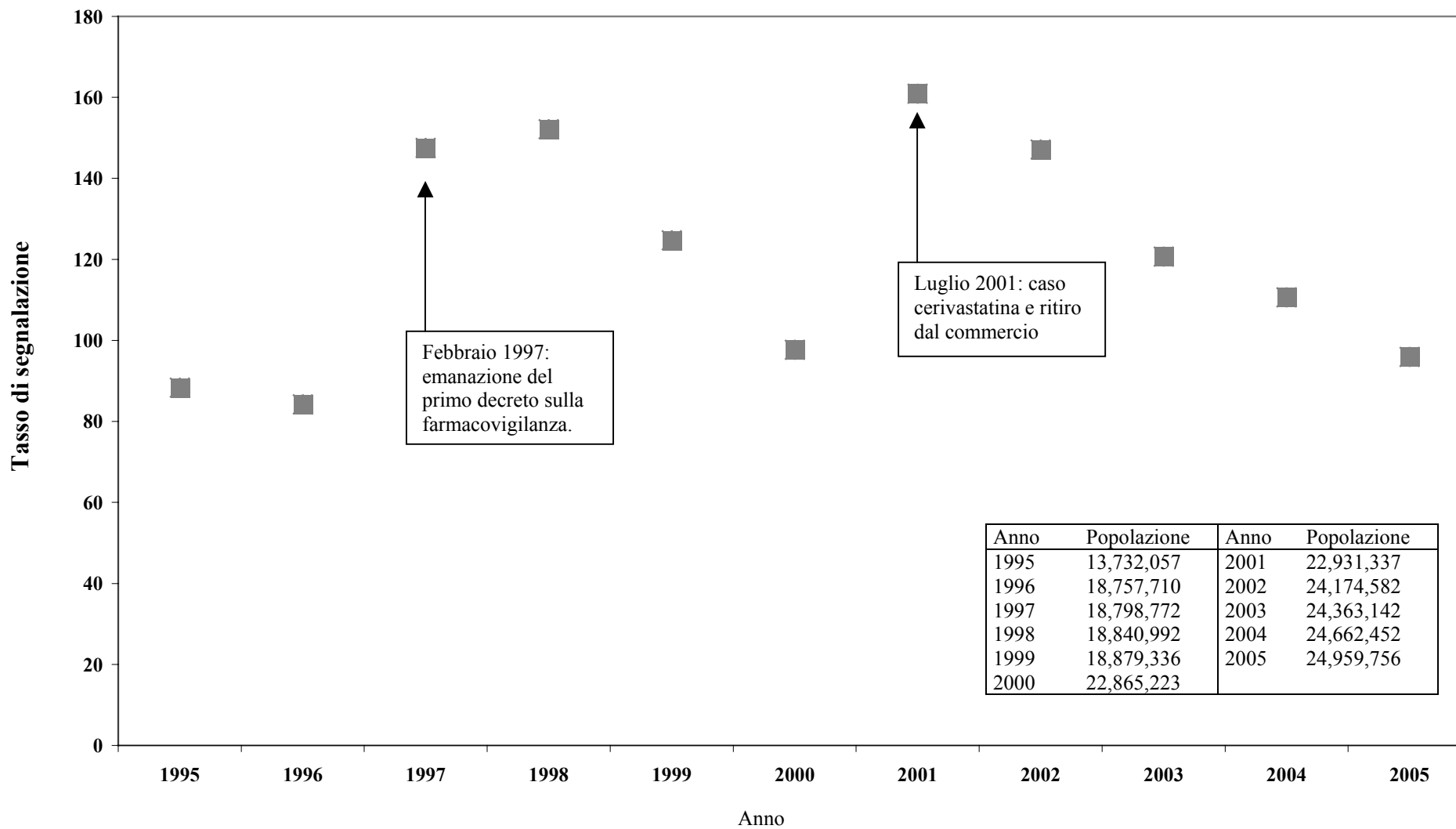
Un periodo di tempo di dieci anni può essere considerato un intervallo temporale ragionevole all'interno del quale è possibile valutare e mettere in evidenza come e quanto gli “*eventi esterni*” abbiano influito sul tasso di segnalazione spontanea prima e dopo l'evento considerato.

Sono state analizzate le seguenti classi di farmaci: ACE inibitori (codice ATC C09A, C09B), inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (codice ATC C10AA), nimesulide (codice ATC M01AX17) e Coxib (codice ATC M01AH).

Per valutare la significatività statistica sul cambiamento del tasso di segnalazione riferito all'evento considerato è stato usato il test “Chi-quadro”.

Sono stati altresì considerati i dati di vendita per esaminare le possibili modifiche nell'uso dei farmaci (DDD/1000 abitanti/die).⁽²⁰⁾

Figura 2.1



Risultati

La figura 2.1 mostra l'andamento negli anni del tasso di segnalazione delle ADR nelle regioni aderenti al GIF. Nel 1997 si può osservare un importante aumento nel numero di segnalazioni (+75% rispetto al 1996) coincidente con l'introduzione della prima legge Italiana sulla farmacovigilanza (Decreto Legislativo 44/97) che prevedeva l'obbligatorietà della segnalazione di tutte le reazioni (gravi, non gravi, attesi e non) da parte dei medici, dei farmacisti e delle aziende farmaceutiche. Un altro picco importante (+ 65% rispetto all'anno precedente) è stato registrato nel 2001 dopo il ritiro dal commercio della cerivastatina, negli anni successivi si osserva un calo del numero di segnalazioni.

Caso 1: Ace inibitori e tosse, un esempio Italiano di segnalazione selettiva (il caso della nota 73).

Gli ACE inibitori sono farmaci comunemente usati per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca. Sono farmaci ben tollerati, a parte la possibilità di provocare qualche episodio di edema angioneurotico. Una delle principali ADR non gravi che può manifestarsi nel corso del trattamento con ACE inibitori è la tosse. Nel 1995 erano presenti in commercio in Italia 13 ACE inibitori differenti, a parte il zofenopril che venne commercializzato per la prima volta nel 1999. Prima del 1997 il numero di segnalazioni di ADR da ACE inibitori nelle regioni del GIF era di circa 100 segnalazioni per anno, con un tasso di segnalazione minore di 6

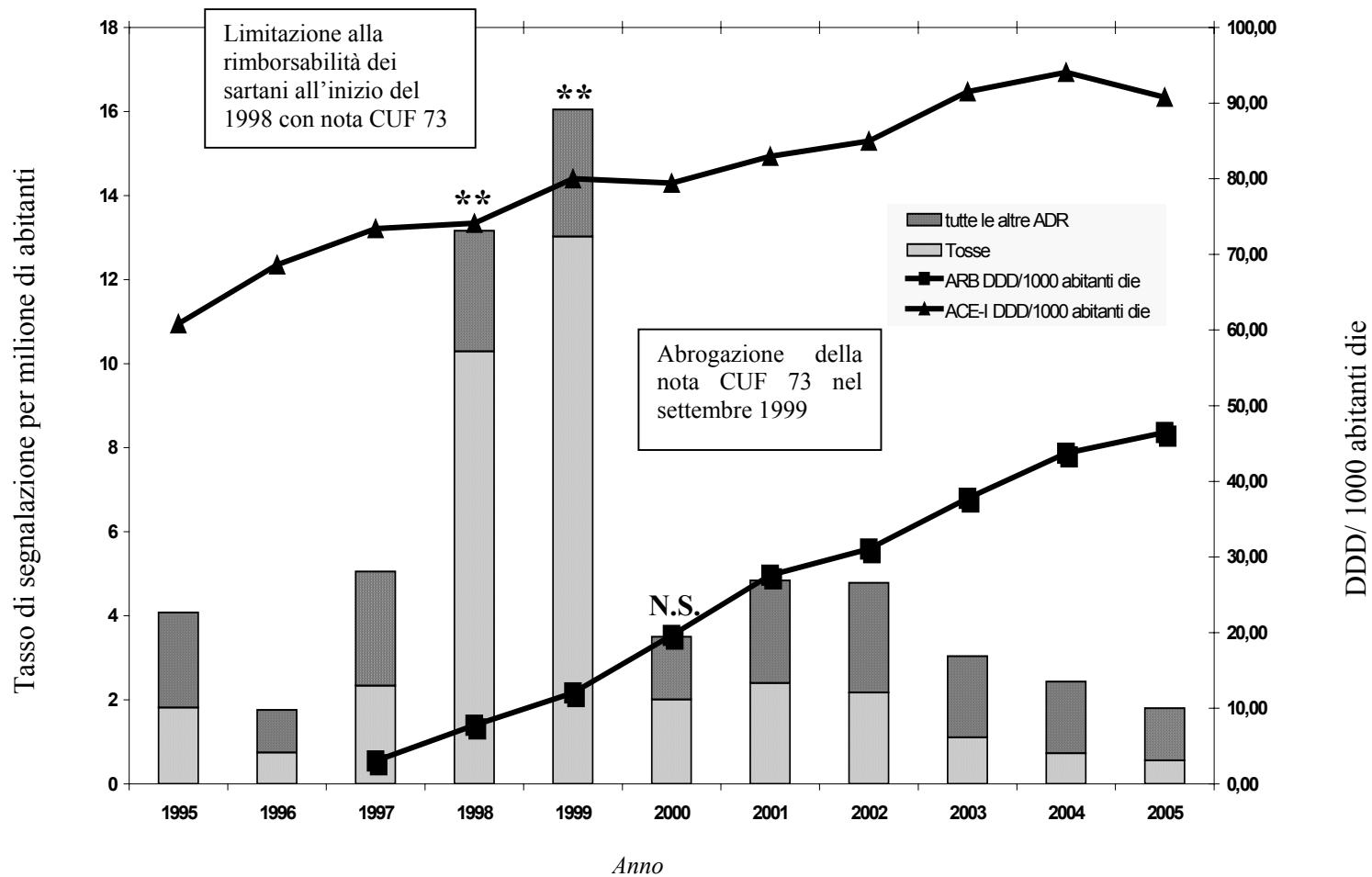
segnalazioni per milione di abitanti (figura 2.2). La tosse rappresentava circa il 50% delle segnalazioni.

Nel 1995 gli antagonisti dell'angiotensina II (sartani) vengono introdotti sul mercato, la caratteristica principale di questa classe di farmaci è la minore probabilità di provocare tosse, rispetto agli ACE inibitori, nei pazienti utilizzatori. Nel 1997 vengono ammessi alla rimborsabilità, ma a causa della rilevante ripercussione sull'aumento della spesa sanitaria per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e soprattutto della mancanza di dati a lungo termine (efficacia-rischio) dei sartani, nel 1998 viene pubblicata la nota della Commissione Unica del Farmaco n. 73 che limitava la prescrizione con onere a carico del SSN dei sartani per *“il trattamento dell'ipertensione arteriosa ai casi in cui il trattamento con ACE inibitori deve essere sospeso per la comparsa di tosse persistente o di angioedema”*.

A seguito della limitazione della rimborsabilità dei sartani ai soli casi di intolleranza agli ACE inibitori, nel biennio 1998-1999 è stato osservato un incremento di circa 5 volte nel tasso di segnalazione di tosse da ACE inibitori. Il calcolo del “Chi-quadro” mostra un valore altamente significativo per tutto il periodo compreso tra il 1995-2005 (178.76; gradi di libertà = 10; $p < 0.001$). Il risultato del test Chi-quadro 2 x 2 riferito al 1998 vs 1997 e 1999 vs 1997 è risultato statisticamente significativo (31.44; $p < 0.001$ e 42.74; $p < 0.001$, rispettivamente). Non appena alla fine del 1999 è stata rimossa la limitazione alla rimborsabilità, il tasso di segnalazione è ritornato ai livelli del 1997. La percentuale delle segnalazioni di tosse è

gradualmente diminuita negli anni successivi. La figura 2.2 mostra l'andamento dei dati di vendita degli ACE inibitori e dei sartani nel periodo 1995-2005. Si può notare come i dati di vendita degli ACE inibitori aumentano progressivamente passando da 60.8 DDD/1000 abitanti die nel 1995 a 90.8 DDD/1000 abitanti die nel 2005. Anche i dati di vendita dei sartani mostrano un marcato aumento nel periodo tra il 1997 e il 2005 passando da 3.0 DDD/1000 abitanti die a 46.4 DDD/1000 abitanti die.

Figura 2.2



** = $p < 0.001$ vs. 1997

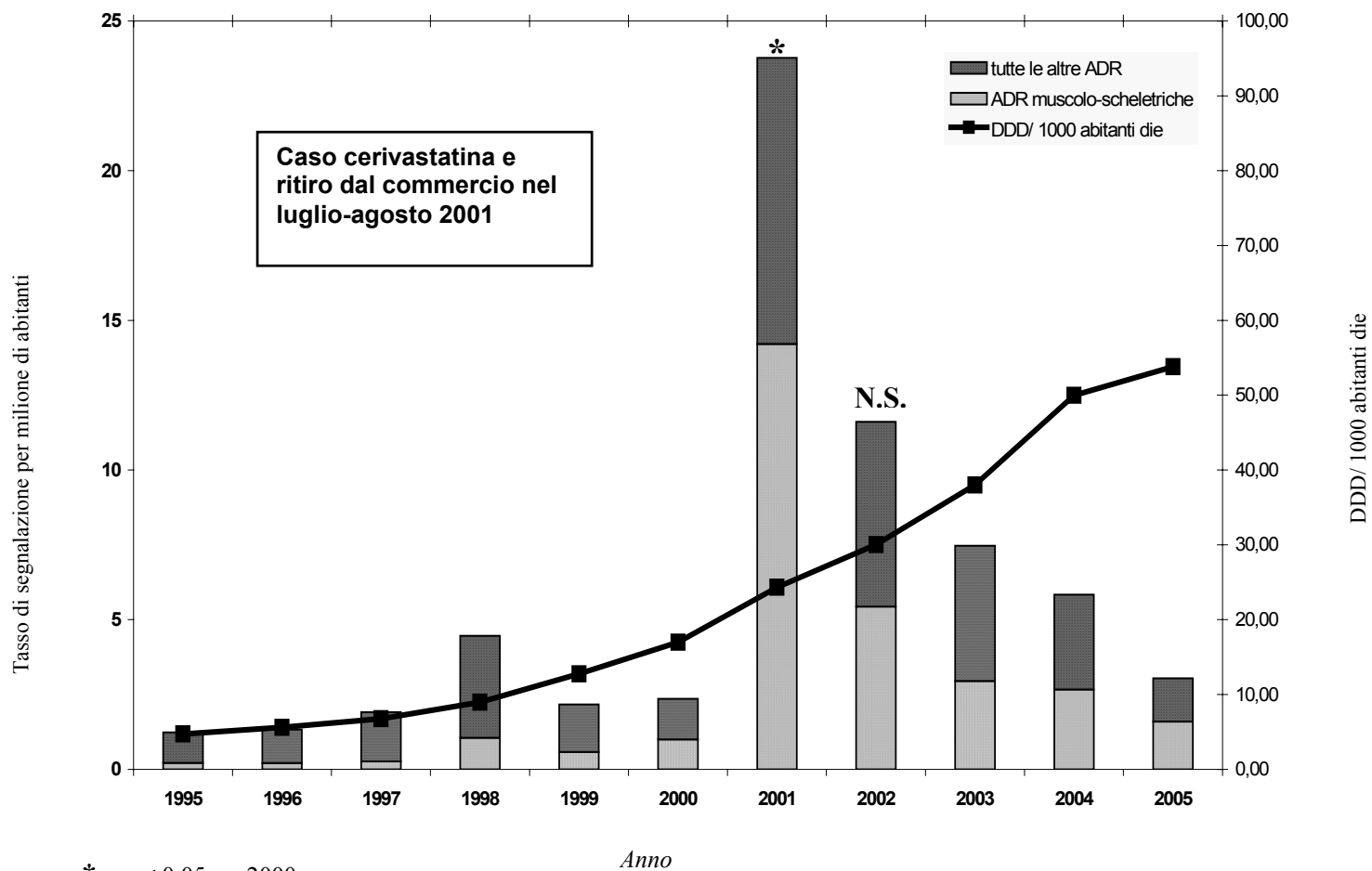
N.S. = non significativo

Caso 2: Statine e rabdomiolisi un esempio di notizia amplificata dal clamore suscitato nei Media

Nel luglio del 2001, scoppia lo “scandalo Lipobay”. A seguito di 100 casi fatali di rabdomiolisi e di insufficienza renale acuta in pazienti che utilizzavano il farmaco in monoterapia o in associazione con fibrati, il farmaco venne immediatamente ritirato volontariamente dall’azienda produttrice dal mercato Europeo e Americano. Nel 2001 le statine presenti in commercio in Italia erano: l’atorvastatina, la cerivastatina, la fluvastatina, la pravastatina e la simvastatina. La figura 2.3 mostra il tasso di segnalazione di tutte le ADR da statine prima del 2001 che risultava essere minore di 5 segnalazioni per milione di abitanti, la percentuale delle segnalazioni muscolo-scheletriche oscillava tra il 20-40%. Dopo il caso della cerivastatina nel 2001 il tasso di segnalazione di ADR da statine subì un incremento di oltre 4 volte (passando a circa 24 segnalazioni per milione di abitanti), le ADR muscolo-scheletriche rappresentavano il 60% di tutte le segnalazioni prodotte in quell’anno (326/545). In termini di numero di segnalazioni, le ADR da cerivastatina erano corrispondenti al 40% di tutte le segnalazioni prodotte nel 2001 (219/545), seguite dal 25% della simvastatina (135/545), dal 22% per l’atorvastatina (120/545), 10% per la pravastatina (52/545) e 3% per la fluvastatina (19/545). Il Chi-quadro per le ADR muscolo scheletriche per l’intero periodo 1995-2005 mostra un valore altamente significativo (97.56; gradi di libertà = 10; $p < 0.001$). Il test Chi-quadro 2 x 2 per l’anno 2001 vs 2002 era di 5.31 ($p < 0.05$), mentre quello per gli anni successivi è risultato non significativo. Il tasso di segnalazione

mostra una diminuzione negli anni successivi al 2001 e nel 2005 è ritornato simile ai livelli precedenti al 2001. I dati di vendita delle statine mostrano un continuo aumento negli anni passando da 4.7 DDD/1000 abitanti die nel 1995 a 53.8 DDD/1000 abitanti die nel 2005 (vedi figura 2.3).

Figura 2.3



* = $p < 0.05$ vs. 2000

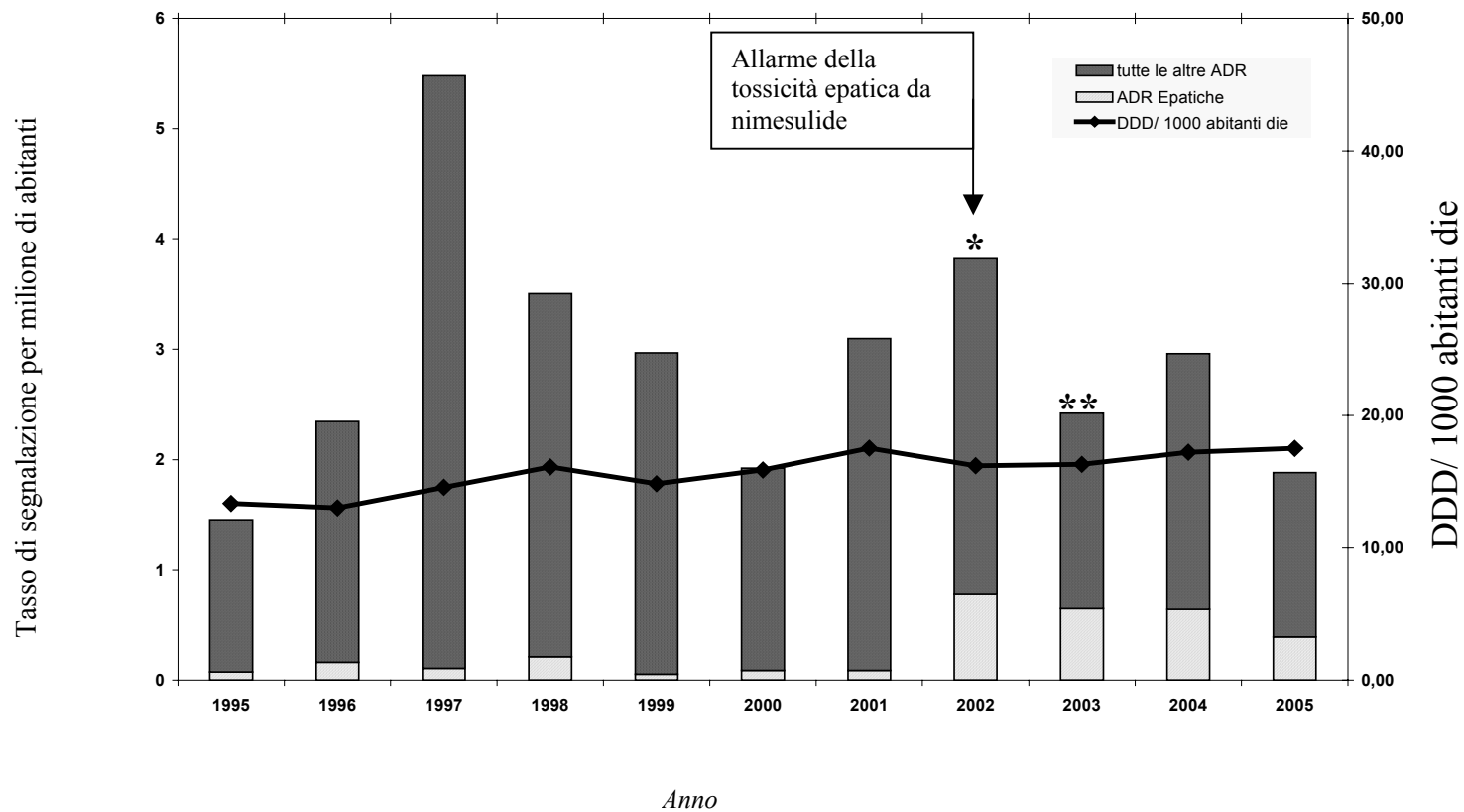
N.S. = non significativo vs. 2000

Caso 3: Nimesulide ed epatotossicità un esempio di sicurezza dei farmaci prodotta da un altro Stato membro

La nimesulide è stata commercializzata per la prima volta in Italia nel 1995 e a tutt'oggi è uno degli antiinfiammatori non steroidei più utilizzato nel nostro paese. Questo medicinale è stato ritirato dal mercato Finlandese e Spagnolo nel 2002 a causa della segnalazione di ADR epatiche gravi e alcune di queste ad esito fatale. Le Agenzie Regolatorie degli altri stati membri come l'Italia e la Francia non hanno ritirato il farmaco dal commercio anche se hanno inviato una nota informativa a tutti i medici.

Subito dopo la notizia del ritiro della nimesulide (apparsa per lo più nelle riviste mediche e bollettini di informazione sui farmaci) si osserva solo un piccolo incremento sul tasso di segnalazione nelle regioni aderenti al GIF (figura 2.4), invece si registra un incremento considerevole nella percentuale delle ADR epatiche segnalate. Infatti si è passati da un valore corrispondente a circa il 5% prima del 2002 a oltre il 20% nel periodo compreso tra il 2002-2005. Il Chi-quadro per le ADR epatiche per l'intero periodo 1995-2005 è risultato ampiamente significativo (60.16; gradi di libertà = 10; $p < 0.001$). Il valore del Chi-quadro 2 x 2 per l'anno 2002 vs 2001 è risultato significativo (9.57; $p < 0.002$), tale significatività persiste anche negli anni successivi. Al contrario, il periodo 1995-2001 non ha mostrato nessuna differenza significativa (Chi-quadro = 4.01; gradi di libertà = 6; $p = 0.673$). Durante tutti questi anni i dati di vendita della nimesulide non hanno subito variazioni.

Figura 2.4



* = $p < 0.002$ vs. 2001

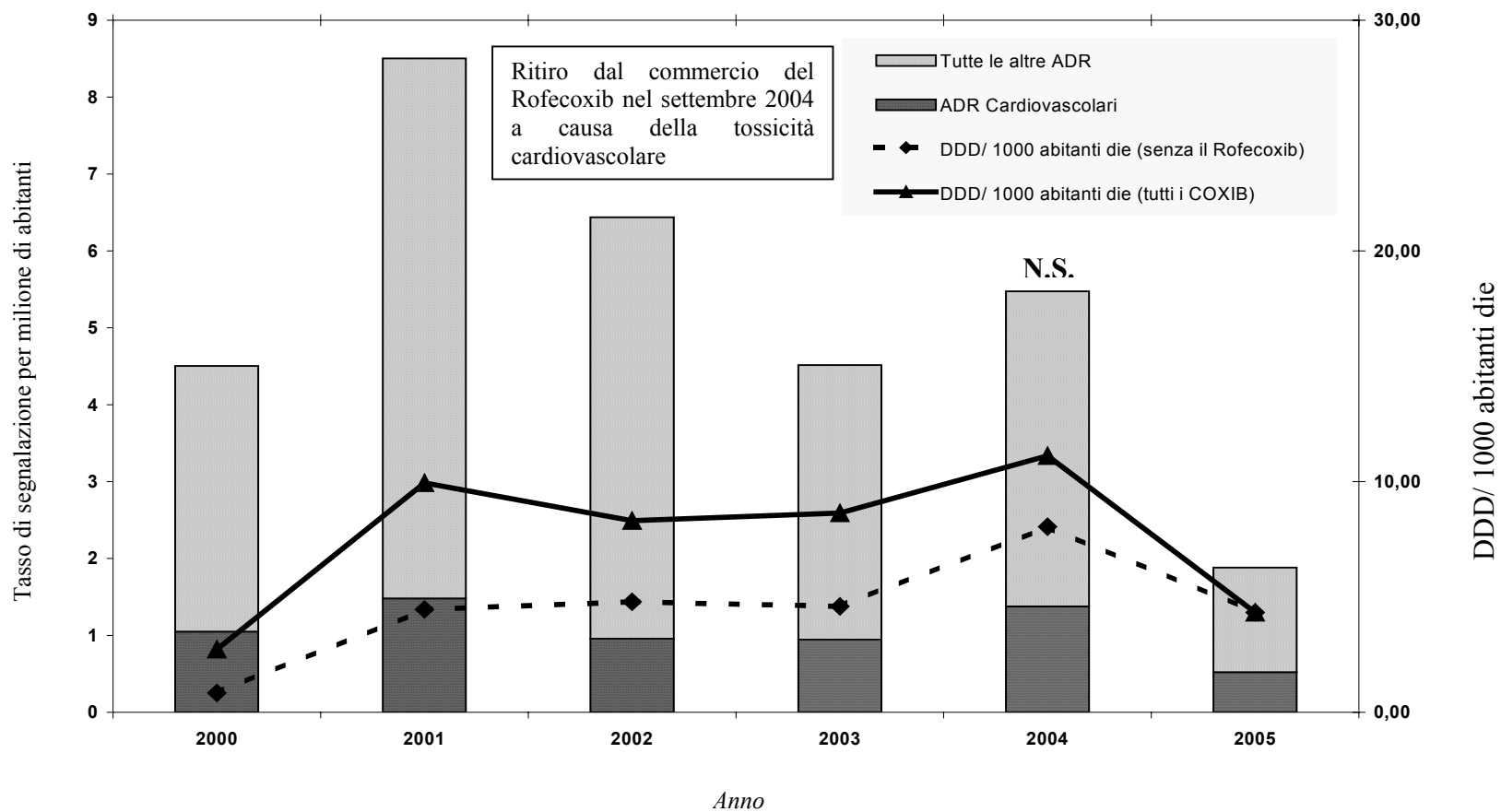
** = $p < 0.001$ vs. 2001

Caso 4: Coxib e tossicità cardiovascolare un esempio di ritiro volontario

Il rofecoxib è, come altre molecole analoghe, un antinfiammatorio non steroideo di nuovo tipo ed è stato commercializzato per la prima volta negli Stati Uniti nel 1999 e in Italia nel 2000. È stato presentato dalla ditta produttrice come un farmaco dal profilo rischio/beneficio ampiamente favorevole rispetto ai tradizionali antinfiammatori non steroidei (naprossene), sia in termini di efficacia sia in termini di tossicità gastrointestinale nel trattamento dell'osteoartrosi associata a dolore (studio VIGOR). Nel settembre del 2004, l'azienda (Merck Sharp & Dohme) decide di ritirare volontariamente il farmaco dal mercato mondiale dopo i casi di tossicità cardiovascolare (infarto miocardico e ictus) che emergevano dal trial APPROVE. Già dalla pubblicazione dello studio VIGOR, diversi autori avevano manifestato preoccupazioni riguardo all'aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Nel 2005 dopo soli sei mesi dalla commercializzazione, la Pfizer ha richiesto il ritiro dal mercato Europeo e Americano di valdecoxib, perché imputato di un aumento di rischi cardiaci e reazioni cutanee potenzialmente fatali, soprattutto quando assunto a lungo termine. Il numero di segnalazioni nelle regioni aderenti al GIF ammontava a circa 100-200 segnalazioni nel 2000, 2002 e 2003 (il tasso di segnalazione era pari a 4-6 segnalazioni per milione di abitanti, vedi figura 2.5), con la sola eccezione di 200 segnalazioni in più nel 2001 (probabilmente questo eccesso di segnalazioni è stato causato o "dall'effetto trainante" del caso cerivastatina e/o "dall'effetto Weber" dovuto alla recente

commercializzazione del rofecoxib e del celecoxib avvenuta nel 2000). Dalla nostra analisi è emerso nel periodo 2000-2004 non si è osservata nessuna modifica importante nel tasso di segnalazione delle ADR cardiovascolari. Il Chi-quadro delle ADR cardiovascolari per l'intero periodo 200-2005 è risultato non significativo (7.85; gradi di libertà = 5; p = 0.18); come anche il test 2 x 2 per l'anno 2004 vs 2003 è risultato non significativo. Dopo il ritiro del rofecoxib avvenuto nel settembre 2004, nel 2005 sia il tasso di segnalazione delle ADR sia i consumi dei COXIB sono calati notevolmente. Questo calo non è attribuibile solo al ritiro dal commercio del rofecoxib; infatti si osserva un andamento simile anche quando si elimina il rofecoxib dai dati di vendita.

Figura 2.5



N.S. = non significativo vs. 2003

Discussione e conclusioni

I nostri dati suggeriscono che la segnalazione spontanea può essere influenzata in varie maniere da eventi esterni. Gli esempi riportati nello studio sono rappresentativi di quattro differenti tipi di possibili influenze esterne nella segnalazione spontanea: il caso della tosse da ACE inibitori è un esempio di restrizione alla rimborsabilità messa in atto dall'agenzia regolatoria; la rabdomiolisi da statine è un esempio di notizia sulla sicurezza dei farmaci amplificata dal risalto dato dai mass media al caso cerivastatina; l'epatotossicità da nimesulide è un esempio di sicurezza sui medicinali promossa da un altro stato membro e la tossicità cardiovascolare da Coxib è un esempio di ritiro volontario del farmaco dal commercio effettuato dalla ditta produttrice.

Nel caso degli ACE inibitori, la segnalazione di tosse è stata usata dai medici di medicina generale come motivazione necessaria per effettuare lo "switch" terapeutico dei loro pazienti ai sartani. Questo caso dimostra chiaramente la correlazione tra attività restrittiva da parte dell'Agenzia regolatoria e l'aumento del tasso di segnalazione di tosse da ACE-inibitori. Infatti non appena la nota è stata eliminata il tasso di segnalazione è ritornato ai livelli del 1997. Cosentino et al. sono giunti ad una simile conclusione, i nostri dati aggiungono che esiste una chiara correlazione tra aumento della spesa sanitaria dovuta ai sartani e aumento del tasso di segnalazione associato alla tosse da ACE inibitori.⁽¹⁸⁾

Il caso cerivastatina nel 2001 rappresenta una vera e propria scossa per il sistema di farmacovigilanza Italiano. Gli eventi che hanno riguardato la cerivastatina sono sintomatici della:

- inadeguatezza degli studi clinici pre-marketing nell'individuare le reazioni inattese-gravi e ad esito letale;

- il fallimento della farmacovigilanza post-marketing nel salvaguardare i pazienti da questo tipo di reazioni;

- inclinazione dei medici a prescrivere nuovi farmaci;

attività promozionale promossa dalle aziende farmaceutiche che riesce a spostare l'inclinazione prescrittiva dei medici sulle novità (che non sono sinonimi di innovazioni, essendo spesso i nuovi prodotti me-too), anche quando non ne esiste la reale necessità (farmaci analoghi che hanno già una precisa collocazione in terapia e un profilo di sicurezza maggiormente definito).⁽²¹⁾

La nimesulide è un antiinfiammatorio non steroideo non selettivo (FANS). I medicinali contenenti nimesulide sono presenti in commercio dal 1985. Quando fu immessa nel mercato, la nimesulide era indicata per il trattamento di un'ampia gamma di condizioni. Oggi è indicata per il trattamento del dolore acuto (breve termine) e per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa e della dismenorrea primaria (dolore periodico) ed è disponibile in Italia solo su prescrizione ed è distribuita a seguito di una ricetta medica NON ripetibile.

Nel caso della nimesulide, gli utilizzatori Italiani e i medici prescrittori sono stati rassicurati dallo studio farmacoepidemiologico che stabiliva che la nimesulide era associata ad un minimo rischio di tossicità epatica, e dalla “Dear Doctor Letter” nel 2002 inviata a tutti i medici dal Ministero della Salute che invitava gli stessi ad utilizzare il farmaco in modo appropriato.⁽²²⁾ Infatti la maggior parte delle prescrizioni di nimesulide in Italia prevedevano un utilizzo del farmaco per brevi periodi di tempo per il trattamento di patologie infiammatorie e del dolore acuto (per esempio del mal di testa, mal di denti o della dismenorrea primaria), al contrario il pattern di utilizzo in Finlandia (quando il farmaco è stato ritirato nel 2002) era totalmente differente (trattamenti prolungati, elevati dosaggi).⁽²³⁾ Nel maggio del 2007 l'Irlanda, in seguito alla segnalazione di un certo numero di casi di epatiti gravi, ha richiesto all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) una rivalutazione del profilo beneficio-rischio dei medicinali contenenti nimesulide. L'EMA, presa visione di tutte le evidenze disponibili, ha concluso che il profilo beneficio/rischio della nimesulide è ancora favorevole, ravvisando però la necessità di introdurre limitazioni all'uso del farmaco e di informare medici e pazienti del rischio di possibili eventi avversi a carico del fegato; è stato pertanto stabilito che la somministrazione non può superare i 15 giorni e che le confezioni non debbono contenere oltre 30 compresse o bustine. L'AIFA, che ha monitorato costantemente il profilo di sicurezza di questo farmaco, ha introdotto in piena autonomia un'ulteriore limitazione all'impiego e, in particolare, con

determinazione del 18 ottobre 2007, ha modificato il regime di dispensazione, da ricetta ripetibile a ricetta non ripetibile da rinnovare volta per volta (RNR).

Il caso rofecoxib rappresenta, secondi alcuni, una delle più grandi catastrofi, dal 1999 il farmaco avrebbe causato tra le 89mila e le 139mila vittime (analogia con la talidomide). Opinioni e commenti, pubblicati anche da riviste mediche internazionali, hanno posto sul banco degli imputati le Agenzie Regolatorie e le industrie per le rispettive responsabilità giocate in questa vicenda. Gli organi regolatori non hanno assunto per tempo le necessarie misure restrittive, dato che il rischio cardiovascolare associato all'utilizzo di questa nuova generazione di farmaci antinfiammatori era già presunto da tempo. Non di meno, alla ditta produttrice è stata contestata la serrata difesa del prodotto, la manipolazione dei dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche (VIGOR). Solo per questo farmaco sono stati spesi più di \$100 milioni per anno per la pubblicità diretta ai consumatori.^(24,25)

I nostri dati suggeriscono che la ricerca dei segnali tramite i dati di segnalazione spontanea, può essere influenzata in varie maniere da eventi esterni. Questa tecnica prevede una ricerca automatica del segnale che si basa sulla misura di disproporzionalità riferita alla frequenza dell'associazione tra ADR e farmaci sospetti in confronto con la frequenza della stessa reazione nel resto del database. Gli esempi riportati nel nostro studio mettono in evidenza che l'eccessiva segnalazione indotta da eventi esterni può compromettere l'individuazione dei segnali a causa

dell'incremento del rumore di fondo dovuto ad un aumento improvviso del numero di segnalazioni di quella determinata ADR.

Ciò rende necessaria l'adozione di interventi volti ad aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sull'utilità e i limiti dei sistemi spontanei farmacovigilanza. Tali iniziative devono utilizzare strategie comunicative appropriate per evitare allarmismi inutili che potrebbero determinare casi di interruzione ingiustificata di trattamenti utili o di confidenza eccessiva nei nuovi farmaci.

Parte 3: Valutazione del profilo di sicurezza della ticlopidina

Premessa

La ticlopidina è un farmaco del gruppo delle tienopiridine, che inibisce l'aggregazione piastrinica ADP mediate, ed è stata registrata in Italia nel 1981. Negli studi condotti sugli animali la ticlopidina si è dimostrata un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica anche a livello dell'azione svolta dalla trombina, collagene e dell'acido arachidonico. L'effetto è dipendente dalla concentrazione e il grado di recupero della funzionalità piastrinica, legato alla sopravvivenza delle piastrine, suggerisce che il farmaco abbia effetti permanenti su di esse.

La ticlopidina viene somministrata alle dosi di 250 mg due volte al dì in corrispondenza dei pasti, in pazienti che hanno subito un intervento di bypass coronarico e nella profilassi degli eventi tromboembolici; inoltre, si utilizza in combinazione all'aspirina per 30 giorni in seguito ad impianto di stent coronarici. Rispetto all'acido acetilsalicilico (ASA), l'azione della ticlopidina è leggermente più lenta: a dosi terapeutiche di 500 mg/die si raggiunge una inibizione piastrinica significativa dopo 2-3 giorni di trattamento, mentre l'inibizione massima si ottiene in 4-7 giorni. L'azione antiaggregante persiste per 7-10 giorni dopo l'interruzione della terapia. Con dosi superiori a 500 mg/die non si ha una maggiore attività antiaggregante. L'uso di questo farmaco è ormai consolidato e, nel complesso e con un opportuno monitoraggio del paziente, da ritenersi

sicuro. Tuttavia, il profilo di sicurezza della ticlopidina è stato oggetto di periodiche revisioni da parte dell' Agenzia Italiana del Farmaco negli ultimi anni in quanto l' utilizzo dovrebbe essere riservato solo a coloro che non tollerano l' ASA o nei quali sia risultato inefficace.

Rispetto all' ASA, la terapia con ticlopidina vanta un profilo leggermente migliore in termini di tollerabilità gastrica, ma presenta una maggiore incidenza di rash e diarrea, di alterazioni dei test di funzionalità epatica e di evenienza di forme di discrasia ematica di vario genere. Le reazioni avverse di maggiore rilevanza abbracciano una serie di segni e sintomi a carico di numerosi apparati fra i quali: gastro-intestinale (circa il 20 % dei casi), con reazioni quali coliti, coliti linfocitiche, diarrea cronica, crampi addominali, gastriti, ulcere; cutaneo, si possono verificare anche rash cutanei che insorgono mediamente dopo 10 giorni dall' inizio della terapia, orticaria, eruzione maculo-papulare accompagnate da prurito. La ticlopidina può inoltre determinare eventi avversi che possono mettere in pericolo la vita. Sono state osservate diverse reazioni ematologiche, a volte fatali, tra le quali neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, pancitopenia, porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e trombocitopenia.⁽²⁶⁾

Tra i meccanismi ipotizzati nella patogenesi delle discrasie ematiche da ticlopidina sono stati proposti i seguenti: effetto citotossico diretto, in pazienti geneticamente predisposti, sui precursori mieloidi a livello del midollo osseo; formazione, come per i sulfamidici e gli anticonvulsivanti, di un metabolita attivo che potrebbe risultare tossico a livello ematologico in

pazienti incapaci di metabolizzarlo e infine meccanismi immunologici diversi.^(27,28)

Lo scopo della ricerca è stato quello di valutare il profilo di sicurezza della ticlopidina sulla base delle reazioni avverse segnalate spontaneamente in Italia e presenti nella banca dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF), confrontando i dati ottenuti con quanto riportato nella scheda tecnica dei prodotti a base di ticlopidina. Si è provveduto inoltre ad eseguire una simile valutazione per l'analogo clopidogrel, tuttavia senza poterli comparare direttamente a causa del diverso periodo di commercializzazione e delle diverse modalità di prescrizione delle due molecole.

Metodi

Come nello studio sulla valutazione delle ADR epatiche da farmaci (vedi capitolo 1), è stato utilizzato uno dei metodi più diffusi per l'analisi delle segnalazioni spontanee, il metodo caso/non-caso. In questa analisi i casi erano rappresentati dalle segnalazioni di reazioni avverse da ticlopidina (codificate secondo la WHO-ADR's Terminology, System-organ) mentre i non-casi (controlli) erano rappresentati da tutte le altre segnalazioni di ADR della medesima classe System-organ degli altri farmaci presenti nella banca dati. La frequenza dell'associazione delle ADR da ticlopidina è stata calcolata mediante il "Reporting Odds Ratio" (ROR) con intervallo di confidenza al 95%, come misura di disproporzionalità.

Risultati

Alla fine del 2007 il database del GIF conteneva oltre 49.400 segnalazioni da cui sono state selezionate 32.180 segnalazioni con relazione di causalità (secondo i criteri dell'OMS) certa, probabile e possibile. Le 32.180 segnalazioni corrispondono a circa 54.000 coppie farmaco-reazione. Delle 32.180 segnalazioni, 504 (corrispondenti all'1,6%) riguardavano la ticlopidina come farmaco sospetto (di cui 17 ad esito fatale, pari al 3,1% e oltre il 70% erano classificabili come ADR gravi). Le 504 segnalazioni per la ticlopidina corrispondono a 767 coppie farmaco-reazione.

La valutazione dell'ROR è stata fatta inizialmente a livello di System-organ, per le classi con almeno 9 segnalazioni, e successivamente per le classi con ROR positivo e margini significativi si è provveduto a

calcolare l'ROR per i singoli componenti di ciascuna classe sistemico-organica. I valori maggiori di ROR sono stati osservati nelle classi riguardanti ADR a carico di globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine, ma anche reazioni avverse epatobiliari e gastrointestinali. Sono risultati non significativi gli ROR riguardanti le ADR cutanee, respiratorie e nervose (tabella 3.1).

Tabella 3.1. Distribuzione per classe Sistemico Organica delle ADR segnalate e relativi ROR

REAZIONE	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Alterazione dei globuli bianchi	174	690	22,94	18,98	27,71
Patologie epatobiliari	115	1244	7,45	6,03	9,20
Alterazione della cute e annessi	111	12287	0,58	0,47	0,72
Patologie dell'apparato gastrointestinale	111	6297	1,30	1,05	1,60
Anomalie piastriniche, sanguinamento/coagulazione	83	987	6,59	5,16	8,40
Alterazione dei globuli rossi	49	469	7,87	5,74	10,77
Alterazione delle condizioni generali	47	8909	0,33	0,25	0,45
Patologie del sistema nervoso centrale e per	16	4671	0,23	0,13	0,38
Patologie dell'apparato respiratorio	16	3134	0,35	0,21	0,59
Alterazioni delle difese immunitarie	9	131	4,93	2,34	10,03

Tra le singole ADR, quelle con i valori maggiori di ROR sono state, leucopenia, aumento degli enzimi epatici, disturbo emorragico, piastrinopenia, anemia, aplasia midollare e sepsi (tabella 3.2).

Tabella 3.2. Distribuzione delle singole ADR di ciascuna classe Sistemico Organica e relativi ROR

REAZIONE	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Alterazione dei globuli bianchi	174	690	22,94	18,98	27,71
Leucopenia	71	693	29,21	21,79	39,10
Neutropenia	57	154	28,37	20,50	39,22
Agranulocitosi	44	54	61,45	40,21	93,82
Granulocitopenia	1	15	4,75	n.s	n.s
Linfocitopenia	1	12	5,94	n.s	n.s
Patologie epatobiliari	115	1244	7,45	6,03	9,20
Aumento degli enzimi epatici	34	532	3,28	2,12	5,05
Epatite colestatica	31	203	11,13	7,43	16,59
Epatite	13	217	4,32	2,35	7,78
Epatite acuta	12	156	5,54	2,92	10,28
Ittero	10	106	6,79	3,33	13,43
Ittero colestatico	6	19	22,64	8,08	60,11
Danno epatico	5	14	25,57	8,04	76,04
Epatite tossica	3	56	3,82	0,95	12,68
Epatite citolitica	1	6	11,87	n.s	n.s
Patologie gastrointestinali	111	6297	1,30	1,05	1,60
Disturbo emorragico	40	477	6,24	4,42	8,78
Diarrea	38	740	3,79	2,67	5,36
Vomito	12	1112	0,76	0,41	1,39
Dolore addominale	11	1082	0,72	0,38	1,34
Nausea	10	1048	0,67	0,34	1,30
Microangiopatie	3	763	5,48	n.s	n.s

Continua

REAZIONE	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Anomalie piastriniche, sanguinamento/coagulazione	83	987	6,59	5,16	8,40
Piastrinopenia	39	59	49,50	32,16	76,06
Porpora trombotica trombocitopenia	23	0	-	-	-
Epistassi	5	16	22,37	7,16	65,13
Porpora	5	48	7,45	2,61	19,58
Ematomi	3	26	5,48	n.s	n.s
Morte	2	0	-	-	-
Ecchimosi	1	15	4,75	n.s	n.s
Emorragia interna	1	5	14,25	n.s	n.s
Microangiopatia	2	1	71,24	n.s	n.s
Microemorragie	1	0	-	-	-
Porpora vasculitica	1	4	17,81	n.s	n.s
Alterazione dei globuli rossi	49	469	7,87	5,74	10,77
Anemia	19	371	3,71	2,26	6,03
Aplasia midollare	19	24	57,73	30,22	109,91
Alterazione delle difese immunitarie	9	131	4,93	2,34	10,03
Sepsi	6	8	53,77	16,57	1
Faringite	1	0	n.s	n.s	n.s
Mucositecandidosica	1	0	-	-	-
Shock settico	1	11	6,47	n.s	n.s

È stata eseguita anche un'analisi sul clopidogrel che però non è direttamente confrontabile con i dati della ticlopidina per il differente periodo di commercializzazione dei due principi attivi (alcuni decenni per la ticlopidina e alcuni anni per il clopidogrel) ma anche per il differente regime di rimborsabilità del clopidogrel che ne limita l'utilizzo rispetto alla ticlopidina. L'analisi ha riguardato 81 segnalazioni corrispondenti a 131 coppie farmaco-reazione. In questo caso la valutazione dell'ROR è stata fatta a livello di System-organ per le classi con almeno 10 segnalazioni.

Dalla nostra analisi è emerso che le ADR significative per il clopidogrel riguardano alterazioni delle piastrine, dei globuli bianchi, delle difese immunitarie e gastrointestinali (tabella 3.3). Le ADR a carico della cute non sono risultate significative.

Tabella 3.3. Distribuzione per classe Sistemico Organica delle ADR segnalate e relativi ROR

<i>REAZIONE</i>	N° CASI	N° NON CASI	ROR	<i>CI 95%</i>	
				Inf	Sup
Anomalie piastriniche, sanguinamento/coagulazione	31	1152	15,54	10,12	23,74
Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale	25	6737	1,82	1,15	2,87
Alterazione della cute e annessi	24	11676	0,9	0,57	1,44
Alterazioni dei globuli bianchi	13	974	6,54	3,51	11,94
Alterazioni delle difese immunitarie	12	630	9,31	4,87	17,41

Tra le singole ADR, quelle con i valori maggiori di ROR sono state trombocitopenia, disturbo emorragico, neutropenia, leucopenia e anemia come riportato nella tabella 3.4. Tra le singole ADR ematologiche sono risultate non significative l'epistassi, l'agranulocitosi e la pancitopenia, tra le alterazioni dell'apparato gastrointestinale, i disturbi emorragici la diarrea sono risultate significative.

Tabella 3.4. Distribuzione delle singole ADR di ciascuna classe Sistemico Organica e relativi ROR

REAZIONE	N° CASI	N° NON CASI	ROR	CI 95%	
				Inf	Sup
Ano malie piastriniche, sanguinamento/coagulazione	31	1152	15,54	10,12	23,74
Trombocitopenia	16	294	27,69	15,6	48,49
Ecchimosi	9	97	44,63	20,56	93,68
Porpora trombocitopenia	5	29	80,38	26,87	222,51
Epistassi	1	81	5,57	n.s	n.s
Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale	25	6737	1,82	1,15	2,87
Disturbo emorragico	8	390	9,74	4,39	20,72
Diarrea	6	649	4,3	1,7	10,14
Vomito	4	651	2,81	0,88	7,91
Dolore addominale	3	826	1,64	0,42	5,34
Nausea	2	672	1,34	n.s	n.s
Stipsi	1	79	5,71	n.s	n.s
Alterazioni dei globuli bianchi	13	974	6,54	3,51	11,94
Neutropenia	7	171	19,35	8,16	43,59
Leucopenia	4	196	9,41	2,93	26,71
Agranulocitosi	2	65	14	0	58,69
Alterazioni dei globuli rossi	12	630	9,31	4,87	17,41
Anemia	11	221	24,29	12,22	47,08
Pancitopenia	1	54	8,36	n.s	n.s

Discussione e conclusioni

I risultati della nostra ricerca mostrano che l'ADR con maggior numero di casi presente nella banca dati GIF per la ticlopidina è la leucopenia, in letteratura sono riportati pochi casi di segnalazioni di tale reazione avversa.⁽²⁹⁾ Al contrario i nostri dati sono in accordo con altri studi già pubblicati e mostrano che la neutropenia è l'effetto avverso ematologico

più comune in corso di terapia con ticlopidina ed è essenzialmente correlata all'inibizione dello sviluppo della serie mieloide. Nei principali studi condotti sull'argomento l'incidenza complessiva di neutropenia è stata del 2,4% e quella di neutropenia grave con agranulocitosi dello 0,85%; essa si sviluppa generalmente tra la seconda e la quinta settimana di trattamento, sebbene in taluni casi possa insorgere con ritardo e anche dopo la sospensione del farmaco. Andrès et Al. hanno stabilito che l'agranulocitosi iatrogena è caratterizzata da una conta di neutrofili $< 0.5 \times 10^9/l$, e nelle forme più gravi da un valore $< 0.1 \times 10^9/l$, che si verificano in seguito a somministrazione di antibiotici, farmaci antitiroidei e ticlopidina.⁽³⁰⁾ Un recente studio caso-controllo spagnolo, condotto in 17 unità di ematologia e relativo al periodo 1980-2001, ha mostrato che la ticlopidina è il principio attivo più strettamente correlato alla comparsa di agranulocitosi farmaco-indotta.⁽³¹⁾

Sono stati riportati in letteratura rari casi di anemia aplastica, ma alcuni autori ritengono che l'incidenza di tale reazione avversa sia sottostimata. Infatti alcuni casi segnalati come agranulocitosi e trombocitopenia rappresentano solo la manifestazione iniziale di una anemia aplastica, non diagnosticata tramite biopsia midollare. L'anemia aplastica è caratterizzata da pancitopenia con marcata ipocellularità midollare, particolarmente a carico della linea mieloide. È opportuno sottolineare che tale reazione avversa può verificarsi anche dopo i tre mesi previsti per il monitoraggio della crisi ematica. Sono stati segnalati diversi casi di porpora

trombotica trombocitopenica, con un'incidenza stimata di un caso ogni 1600 pazienti trattati. Questa rara reazione avversa si osserva in genere dopo una breve esposizione al farmaco, ovvero dopo 3-8 settimane di trattamento. Le manifestazioni cliniche della porpora trombotica trombocitopenia associata a ticlopidina generalmente non sono distinguibili da quelle della forma idiopatica della malattia.

La tossicità epatica indotta dalla ticlopidina è rara e in letteratura sono stati riportati solo pochi casi di epatite e di danno epatocellulare. Dai nostri dati emerge che le ADR a carico del fegato comprendono anche altre reazioni avverse come l'epatite colestatica, l'ittero, l'ittero colestatico e più in generale un aumento degli enzimi epatici.

Riguardo al clopidogrel questo farmaco è, come la ticlopidina, un antiaggregante piastrinico ed è stato presentato come un superamento della ticlopidina, soprattutto sotto l'aspetto della sicurezza e della tollerabilità. In realtà ben presto sono comparsi gravi effetti indesiderati con questo nuovo medicinale e tra questi la porpora trombotica trombocitopenica in corso di terapia con clopidogrel, si manifesta generalmente entro 2 settimane dall'inizio del trattamento, ed è caratterizzata da un'alta incidenza di mortalità, se non trattata rapidamente. Sulla base delle segnalazioni presenti nella banca dati GIF la reazione avversa più segnalata risulta essere la trombocitopenia. I dati provenienti dagli studi clinici indicano che l'incidenza di trombocitopenia grave è di circa 0,2%. Sono stati inoltre

segnalate in letteratura anemia aplastica ed anemia aplastica con esito fatale e pancitopenia febbrile.

L'analisi dei dati di farmacovigilanza presenti nel database GIF relativi alla ticlopidina confermano che la tossicità correlata all'utilizzo di questo antiaggregante rappresenta un elemento importante da considerare sia al momento della prima prescrizione, sia durante il trattamento col medicinale, e che le indicazioni al monitoraggio costante dei parametri ematologici rappresentano uno strumento necessario e imprescindibile per una tempestiva individuazione dei primi sintomi legati ad alterazione dei valori della crasi ematica. Generalmente, alla ticlopidina si attribuisce quasi esclusivamente una tossicità ematologica, ma da questi dati emerge che lo spettro di potenziali ADR è molto più variabile e complesso. I nostri dati suggeriscono, inoltre, che a differenza di altre tipologie di farmaci il numero delle segnalazioni definite come "non gravi" è relativamente basso rispetto al totale.

Bibliografia

- 1) Casadei, G. and Silva, A. Farmacosorveglianza. Masson. 1°. 1989. Milano.
- 2) Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000; **356**:1339-1343.
- 3) Leone R, Conforti A, Venegoni M et al. Drug-induced anaphylaxis : case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2005; 28:547-556.
- 4) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N.Engl.J.Med.* 2003; 349:474-485.
- 5) Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J.Hepatol.* 2000; **32**:77-88.
- 6) Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F *et al.* Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1997; **44**:513-518.
- 7) Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf* 2002; **25**:453-458.
- 8) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N.Engl.J.Med.* 2003; **349**:474-485.
- 9) de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; **24**:584-591.

- 10) O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM*. 2003; **96**:787-791.
- 11) Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; **327**:18-22.
- 12) Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin.Infect.Dis.* 2004; **38 Suppl 2**:S80-S89.
- 13) Flaharty KK, Chase SL, Yaghsezian HM, Rubin R. Hepatotoxicity associated with amiodarone therapy. *Pharmacotherapy* 1989; **9**:39-44.
- 14) Carvajal Garcia-Pando A, Garcia OP, Rueda de Castro AM, Garcia dP. [Ticlopidine and hepatic adverse reactions. Data from the Spanish drug surveillance system]. *Med.Clin.(Barc.)* 1999; **112**:557-558.
- 15) Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann.Pharmacother.* 2002; **36**:331-333.
- 16) Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987; **28 Suppl 2**:S23-S29.
- 17) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**:1200-1205.
- 18) Cosentino M, Leoni O, Michielotto D, et al. Increased reporting of adverse reactions to ACE inhibitors associated with limitations to drug reimbursement for angiotensin-II receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; **57**: 509-12.

- 19) Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using line postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmaco-therapy* 2004; 24: 743-9.
- 20) Rocchi F, Addis A, Martini N. Current national initiatives about drug policies and cost control in Europe: the Italy example. *oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal J Ambul Care Manage* 2004; 27: 127-31.
- 21) Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance: lack of vigilance, lack of trust. *JAMA* 2004; 292: 2647-50.
- 22) 19. Italian Ministry of Health. Dear Doctor letter on nimesulide.
- 23) Bollettino di Informazione sui Farmaci Genn 2002 Apr [on-line]. Available from URL: http://www.agenziafarmaco.it/_render_attachment_by_id/111.33840.1150359346504_a37e.pdf?.html [Accessed 2007 Sep 28].
- 24) Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.
- 25) Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 331: 1310-6.
- 26) Kesselheim AS, Avorn J. The role of litigation in defining drug risks. *JAMA* 2007; 297: 308-11.
- 27) Wysowski DK, Bacsanyi J. Blood dyscrasias and haematologic reactions in ticlopidine users. *JAMA* 1996; 276: 952.

- 28) Agenzia Italiana del Farmaco. BIF XV N.4 2008.
- 29) Bedani PL, Fiocchi O, Scapoli PL, Farinelli A. Haematologica. 1984 Sep-Oct;69(5):641-2.
- 30) Andrès E., Maloisel F.[Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis], Rev Med Interne. 2006
- 31) Ibanez L,Vidal X, et al. Population-based drug-induced agranulocytosis.Arch Intern Med 2005;165:869-74.