

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Il buon giorno si vede da *Reazioni*

La pubblicazione di *Reazioni* non poteva avere un'accoglienza migliore. Dopo il primo numero, all'indirizzo farmacovigilanza@aifa.gov.it sono arrivate migliaia di richieste di invio della rivista. Anche la versione on line, che è già arrivata al nono numero, viene letta da oltre 20.000 lettori, quasi 10.000 dei quali hanno chiesto l'invio della versione cartacea.

Questo risultato indica che i medici, i farmacisti, e gli infermieri che ricevono la rivista apprezzano la scelta di fare un bollettino agile, ricco di notizie utili agli operatori sanitari, indipendente da qualsiasi interesse economico, con notizie sintetiche, dati e citazioni bibliografiche.

Reazioni online, uscendo ogni dieci giorni, ha il pregio della tempestività: è stata la prima rivista a riprendere l'editoriale del *New England Journal of Medicine* sulla telitromicina, è stato il primo bollettino a informare i lettori sull'orientamento dell'AIFA di porre una controindicazione all'uso fino a 12 anni sui decongestionanti nasali. Può anche darsi che la risposta positiva dei medici e degli altri operatori sanitari a *Reazioni* e a *Reazioni online* sia un segnale di una necessità molto sentita, di un nuovo tipo di comunicazione sulle decisioni che vengono prese dalle autorità regolatorie. Qualche mese fa, Wayne Ray e Michael Stein, due professori della Vanderbilt University di Nashville, in un editoriale sul *New England Journal of Medicine*, parlando delle difficoltà dell'agenzia regolatoria americana, la FDA, dicevano che: "una delle più frustranti limitazioni dell'attuale sistema è la difficoltà di trasmettere nuove importanti informazioni nella pratica clinica", e "storicamente le agenzie regolatorie hanno avuto un ruolo molto limitato nel cercare di migliorare la pratica medica".¹ L'informazione ai medici e agli altri operatori della salute, concludevano i due ricercatori, è stata demandata all'industria farmaceutica, venendo meno così a un obbligo fondamentale.

Reazioni vuole essere una prima risposta a questo bisogno di informazione e risponde alla nuova strategia di comunicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco: non basta comunicare le decisioni regolatorie, occorre fornire anche i dati e le considerazioni che sono state alla base di queste decisioni.

La positiva risposta dei lettori a *Reazioni*, si accompagna a una maggiore sensibilità nella segnalazione delle reazioni avverse da farmaci. Le segnalazioni nei primi 4 mesi del 2007 sono aumentate del 45%, un dato impensabile fino a pochi mesi fa (vedi pag. 8).

Mauro Venegoni

1. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation – beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006;354:194–201.

OPINIONI

Ecofarmacovigilanza

I farmaci e i loro metaboliti vengono eliminati, in parte ancora attivi, dall'organismo "contaminando" così l'ambiente. Di questo si occupa una nuova disciplina, la ecofarmacovigilanza. L'esempio paradigmatico sono gli antibiotici: quantità enormi di antibiotici (circa 100.000 tonnellate) sono usate ogni anno nel mondo e finiscono nell'ambiente contribuendo tra l'altro al fenomeno delle "resistenze" batteriche. Il quadro non è certo tranquillizzante: la fluoxetina è stata rintracciata nelle acque del Tamigi, la cocaina nel Po, antidepressivi, antiepilettici e statine nel fiume Niagara e nei laghi Ontario ed Erie. D'altra parte la "vita" di un farmaco andrebbe sempre vista e studiata in un contesto ambientale. Vi sono per esempio dati allarmanti su alcune specie di pesci legati verosimilmente alla presenza di quantitativi minimi di estrogeni nelle acque che ne modificano lo sviluppo sessuale e di conseguenza interferiscono sulla loro riproduzione. Certo si tratta di tracce di farmaci nell'ambiente, di per sé non dannose, ma neanche da sottovalutare. Bisogna allora chiedersi che cosa si può fare per ridurre l'inquinamento da farmaci. Occorre anzitutto un uso razionale dei medicinali da parte del medico, con il ricorso ai farmaci solo quando sono indispensabili. Si potrebbe poi agire direttamente sulle molecole con modificazioni nelle caratteristiche fisico-chimiche per renderle più biodegradabili e quindi smaltibili nell'ambiente. Perché quindi non potenziare la ricerca sui "farmaci verdi", intendendo con ciò farmaci compatibili con l'ambiente? Purtroppo questi temi sono troppo spesso ignorati, anche se qualche cosa si sta muovendo: una Direttiva europea del 2004 chiede all'industria farmaceutica di presentare una valutazione del "rischio ambientale" del farmaco prima della registrazione; l'Agenzia del farmaco svedese, su richiesta del governo ha redatto un documento sull'impatto ambientale dei 27 farmaci più utilizzati in Svezia.

Giampaolo Velo, Università di Verona

LA BUONA ACCOGLIENZA ALLA RIVISTA

- 3 I rischi della terapia ormonale sostitutiva
- 4 Quella strana voglia di giocare
- 6 Ticlopidina sotto osservazione
- 8 L'impennata delle segnalazioni in Italia

REAZIONI ONLINE

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


Anticoagulanti orali e acido acetilsalicilico: troppe emorragie

OBIETTIVI La decisione clinica di aggiungere l'acido acetilsalicilico a una terapia in atto con un anticoagulante orale come misura preventiva nei soggetti a rischio di tromboembolia non viene sempre presa sulla base di prove certe. L'attuale tendenza di proporre un trattamento di questo tipo nei soggetti con fibrillazione atriale cronica merita attenzione, per questo alcuni ricercatori della McMaster University di Hamilton, in Ontario, si sono posti l'obiettivo di valutarne oltre all'efficacia la sicurezza d'uso.

METODI È stata condotta una revisione sistematica di studi randomizzati con una successiva metanalisi. La ricerca è stata fatta in Medline, Embase e Cochrane Library, accettando studi di confronto tra terapia anticoagulante da sola e terapia anticoagulante più acido acetilsalicilico (terapia combinata) con almeno 3 mesi di follow up.

RISULTATI Sono stati inclusi 10 studi per un totale di 4.180 pazienti. Il rischio di tromboembolia era più basso nei soggetti trattati con la terapia combinata (odds ratio 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,52 a 0,84), ma tale differenza era dovuta in realtà solo ai risultati nei pazienti con una valvola cardiaca meccanica (odds ratio 0,27, limiti di confidenza al 95% da 0,15 a 0,49). Non c'era invece alcuna differenza nei soggetti con fibrillazione atriale in termini di efficacia, mentre c'erano importanti prove su un aumento del rischio di emorragie maggiori con la terapia combinata, verificatesi nel 3,8% dei soggetti trattati rispetto al 2,8% del gruppo di controllo (odds ratio 1,43, limiti di confidenza al 95% da 1,00 a 2,02).

COMMENTO L'unica indicazione a una terapia combinata di anticoagulante orale più acido acetilsalicilico resta la condizione di portatore di valvola cardiaca meccanica. In tutti gli altri casi l'aumento del rischio di emorragia maggiore è tale da superare gli eventuali benefici del trattamento e da sconsigliarne quindi l'utilizzo.

 Dentali F, Douketis J, et al. Combined Aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.


Ossa fragili da antidepressivi

OBIETTIVI Partendo dall'osservazione che la depressione e le fratture osteoporotiche sono comuni negli anziani, un gruppo di ricercatori canadesi ha disegnato uno studio per valutare l'effetto dell'uso giornaliero come antidepressivo di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) sul rischio di fratture.

METODI Lo studio prospettico di coorte ha coinvolto diversi centri e considerato 5.008 soggetti di entrambi i sessi di età superiore ai 50 anni seguiti per un periodo di 5 anni. Veniva considerata l'incidenza di fratture dovute a traumi minori, confermate clinicamente e alla radiografia, valutandone il rischio in chi assumeva il farmaco rispetto ai non trattati.

RISULTATI Nei 5 anni sono stati trattati con l'antidepressivo 137 soggetti. Dopo aver aggiustato i dati emersi per diversi cofattori (età, sesso, educazione, peso, fumo di sigaretta, attività fisica, consumo di alcol, uso di farmaci quali benzodiazepine, diuretici, corticosteroidi), è emerso che l'uso giornaliero di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina si associava a un raddoppio del rischio di fratture (hazard ratio 2,1, limiti di confidenza al 95% da 1,3 a 3,4) e del rischio di cadute (odds ratio 2,2, limiti di confidenza al 95% da 1,4 a 3,5), accompagnati da una minore densità ossea a livello dell'anca. Gli effetti erano dose-dipendenti e simili per coloro che assumevano il farmaco al momento dell'inizio dello studio e al follow up a cinque anni.

COMMENTO Il legame tra inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e aumentato rischio di fratture sembra accertato, anche se rimane la necessità di studi prospettici randomizzati di conferma. I dati derivano da soggetti non istituzionalizzati; questi ultimi potrebbero avere condizioni peggiori di salute e quindi un rischio ancora più alto di cadute e fratture. La ridotta densità ossea e l'aumentato rischio di cadute non spiegherebbero comunque del tutto, secondo gli autori, l'incremento del rischio di fratture con questi farmaci che agirebbero negativamente sull'osso anche con altri meccanismi.

 Brent R, Papaioannou A, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94.

Inibitori della proteasi e infarto del

OBIETTIVI Studi precedenti avevano posto l'attenzione su un possibile legame tra farmaci antiretrovirali, usati in soggetti sieropositivi per l'HIV, e infarto del miocardio. Non era però chiaro se tale legame riguardasse tutte le classi di antiretrovirali o solo alcune. L'obiettivo dell'analisi condotta all'interno dello studio DAD (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs) era appunto stabilire quali sono i farmaci anti HIV che aumentano il rischio di infarto del miocardio.

METODI All'interno di uno studio prospettico osservazionale multinazionale di coorte su 23.437 pazienti sieropositivi per l'HIV sono stati valutati i tassi di incidenza di infarto del miocardio durante il periodo di follow up, rilevando eventuali associazioni tra infarto miocardico e utilizzo delle varie classi di antiretrovirali. I dati ottenuti venivano corretti per una lunga serie di fattori di confondimento.

La terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di cancro dell'ovaio

OBIETTIVI Gli studi finora pubblicati sui rapporti tra terapia ormonale sostitutiva in corso di menopausa e insorgenza di cancro dell'ovaio portavano a esiti contrastanti. L'obiettivo del gruppo di ricerca del Million Women Study, coordinato dalla Cancer Research UK Epidemiology Unit di Oxford, era valutare l'eventuale legame tra terapia e tumore su un numero adeguato di donne.


METODI Nell'ambito del Million Women Study sono state seguite nel tempo (fino a quasi 7 anni) 948.576 donne in post menopausa per identificare i casi di cancro dell'ovaio e i dati di mortalità. Nel corso dello studio venivano raccolte informazioni sulla terapia ormonale sostitutiva che hanno portato a dividere le donne in tre gruppi al momento del-

l'analisi finale: donne mai trattate, donne in trattamento con la terapia sostitutiva, donne trattate in precedenza che avevano però interrotto la terapia.

RISULTATI Globalmente il 30% delle donne seguite nello studio era ancora in trattamento con terapia sostitutiva, mentre il 20% aveva ricevuto la cura in passato. A 5 anni di distanza dall'inizio dello studio si sono osservati 2,6 casi di cancro dell'ovaio ogni mille donne trattate con terapia ormonale sostitutiva (limiti di confidenza al 95% da 2,4 a 2,9) contro 2,2 casi per mille donne che non erano mai state trattate (limiti di confidenza da 2,1 a 2,3). Ciò indipendentemente dal tipo di preparazione utilizzata. Questo incremento era pari a un caso in più di cancro dell'ovaio ogni 2.500 utilizzatrici della terapia. Dati

simili sono emersi per la mortalità da cancro dell'ovaio che era 1,6 per mille donne trattate (limiti di confidenza al 95% da 1,4 a 1,8) e 1,3 per quelle mai trattate (limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 1,4), cioè una morte da cancro dell'ovaio in più ogni 3.300 utilizzatrici della terapia. La situazione delle donne trattate in precedenza con la terapia sostitutiva ma che ne avevano interrotto l'uso era sovrapponibile a quella delle donne mai trattate, a dimostrare che il rischio si azzerava se si sospendeva la somministrazione degli ormoni.

COMMENTO I ricercatori stimano che nella sola Gran Bretagna dal 1991 al 2005 si siano avuti 1.300 casi in più di cancro dell'ovaio dovuti alla terapia ormonale sostitutiva e 1.000 morti in più per lo stesso motivo. Il trattamento, in sostanza, aumenta l'incidenza del cancro dell'ovaio ma anche la mortalità. Poiché i rischi legati alla terapia ormonale sostitutiva riguardano altri tumori (quello della mammella anzitutto) appare sempre più chiara l'inopportunità di iniziare e protrarre un trattamento ormonale sostitutivo in post menopausa. Basti dire che nello studio in esame l'incidenza totale di cancro dell'ovaio, cancro della mammella e cancro dell'endometrio era del 63% più alta nelle donne trattate rispetto a quelle mai sottoposte a terapia ormonale sostitutiva.

 Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; pubblicato on line, DOI:10.1016/S0140-6736(07)60534-0.

MENO ORMONI MENO CANCRO DELLA MAMMELLA

Gli autori dello *Special report* scritto da un gruppo di epidemiologi statunitensi e pubblicato sul *New England Journal of Medicine* non hanno dubbi: l'incidenza del cancro della mammella è in netto calo e tale riduzione sarebbe dovuta alla minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva.

I dati dei registri tumori d'oltreoceano sono chiari: dal 2002 al 2003 l'incidenza si è ridotta rapidamente del 6,7%, mentre negli anni precedenti e a partire dagli anni novanta si era osservato un aumento dell'incidenza di questo tumore dello 0,5% all'anno. La riduzione ha riguardato solo le donne sopra i 50 anni e i tumori positivi per i recettori agli estrogeni. Se a questo dato si affianca quello delle prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva che, dopo la pubblicazione nel 2002 dei dati della Women's Health Initiative, sono crollate in un solo anno del 38% (con circa 20 milioni di prescrizioni in meno tra 2002 e 2003) si chiude presto il cerchio: la sospensione della terapia ha giovato a molte donne, facendo regredire o non comparire le forme precliniche dei tumori della mammella sensibili agli estrogeni.


Ravdin P, Cronin K, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;1670-3.

miocardio in soggetti HIV positivi

RISULTATI Durante 94.469 anni-persona di osservazione sono stati riscontrati 345 casi di infarto del miocardio. L'incidenza variava da 1,53 per mille anni-persona nei pazienti mai trattati con antiretrovirali a un massimo di 6,01 per mille anni-persona nei soggetti in terapia con gli inibitori della proteasi. La correzione dei dati rispetto a possibili fattori noti di rischio cardiovascolare ha portato a stabilire un tasso relativo di infarto del miocardio per anno di 1,16 nei trattati con inibitori della proteasi e di 1,05 in quelli in terapia con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Il rischio aumentava parallelamente alla durata della terapia.

COMMENTO Lo studio conferma un legame tra la terapia antiretrovirale e l'insorgenza di infarto del miocardio. Il rapporto causa-effetto dovrebbe essere stabilito in studi controllati e randomizzati, di difficile fattibi-

lità però in questo campo. Responsabili sembrano gli inibitori della proteasi mentre non ci sono dati sufficienti per confermare tale associazione per gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. La differenza tra queste due classi di farmaci starebbe proprio nel loro diverso effetto sui lipidi plasmatici: gli inibitori della proteasi aumentano il colesterolo totale e quello LDL (aumentando così il rischio cardiovascolare), gli inibitori della trascrittasi inversa tendono invece a incrementare il colesterolo HDL che, come noto, è protettivo. Secondo gli autori, comunque, la dislipidemia spiegherebbe solo in parte l'effetto negativo degli inibitori della proteasi che potrebbero agire anche direttamente sul processo di aterosclerosi.

 The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.

In questa rubrica vengono presentati casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente. Si invitano i lettori a inviare in redazione nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di Laura Sottosanti

Quella strana

La storia

Mario, 58 anni, affetto da morbo di Parkinson da vari anni, dal 2002 è stato trattato con un dopamino agonista, il pramipexolo, all'inizio somministrato in monoterapia e successivamente in associazione alla levodopa.

Nonostante una buona risposta alla cura, nel giugno 2005 in seguito al verificarsi di alcuni episodi di alterazione del comportamento caratterizzati da un disturbo di pulsione al gioco d'azzardo (*gambling*), il neurologo che aveva in cura Mario ridusse le dosi del dopamino agonista, incrementando quella della levodopa e aggiungendo un farmaco antipsicotico atipico, la quetiapina, con un buon controllo della sintomatologia

motoria e del disturbo comportamentale. In un successivo controllo ambulatoriale il neurologo, sulla base di una marcata flessione del tono dell'umore, inserì in terapia la sertralina, con evidente beneficio per il paziente. Nonostante la riduzione del dosaggio del pramipexolo, però, i disturbi caratterizzati dall'irrefrenabile impulso a giocare persistevano con ingenti perdite finanziarie e conseguente disperazione dei familiari. Mario, infatti, per giocare prelevava grosse somme di denaro dal proprio conto corrente e dal portafoglio dei familiari, richiedeva prestiti a diverse finanziarie e chiedeva disperatamente soldi, raccontando anche grosse bugie, a parenti e amici. Addirittura la moglie aveva segnalato la scomparsa da casa di gioielli di valore.

Alla fine del 2005, visto il persistere della pulsione al gioco d'azzardo Mario venne ricoverato per modificare lo schema terapeutico e controllare l'insorgenza di eventuali variazioni del quadro motorio. In pratica fu sospeso il pramipexolo e incrementato il dosaggio della levodopa e della quetiapina. La nuova terapia venne però mantenuta solo per un breve periodo di tempo a causa di effetti indesiderati, quali edema e dolori crampiformi agli arti inferiori. Fu pertanto ripresa la precedente terapia a base di levodopa e pramipexolo, oltre a quetiapina

L'INSOSTENIBILE IMPULSO PER IL GIOCO

e clonazepam da assumere in caso di crampi notturni e disturbi del sonno. In tale occasione venne anche consigliato un sostegno psicologico.

A marzo 2006 i familiari di Mario, che erano iscritti a una associazione di malati di Parkinson, dopo aver letto nel Bollettino informativo dell'Associazione la lettera di un paziente trattato con pramipexolo che accusava gli stessi gravi problemi legati all'impulso irrefrenabile verso il gioco si rivolsero a un centro specializzato, dove venne sospesa la terapia con pramipexolo, con rapida regressione della pulsione al gioco d'azzardo.

Da allora Mario non è più stato vittima del *gambling*; è stato messo in terapia con un altro antiparkinsoniano e attualmente è in corso di valutazione.

Che cosa dice la letteratura

Le prime segnalazioni di una relazione tra farmaci dopaminergici e *gambling* in corso di Parkinson risalgono al 2000 e si inseriscono in un quadro più complesso perché già la malattia di per sé si accompagna a un aumento di rischio in tal senso (vedi Commento).

Tra le serie di casi più ampie c'è quella segnalata da alcuni ricercatori della Mayo Clinic di Rochester,¹ che hanno esaminato la relazione fra trattamento antiparkinsoniano e *gambling*. Nel periodo compreso tra il 2002 e il 2004 tra i pazienti parkinsoniani da loro seguiti sono stati identificati 11 soggetti che avevano sviluppato l'impulso irrefrenabile per il gioco d'azzardo. Questi pazienti avevano cominciato a mostrare sintomi della patologia dopo l'assunzione di un farmaco dopaminergico a dosi elevate: pramipexolo in nove casi e ropinirolo in due casi. In sette soggetti il gioco d'azzardo patologico si era sviluppato dopo tre mesi dall'inizio della terapia o dall'aumento progressivo della dose del farmaco; negli altri quattro la latenza era stata più lunga. In tutti i casi il disturbo del gioco patologico si è risolto con la sospensione della terapia. Gli autori hanno an-

Le dieci domande del DSM-IV per definire la situazione di *gambling* patologico.

1. SEI PREOCCUPATO DELLA TUA PULSIONE AL GIOCO D'AZZARDO?
2. HAI BISOGNO DI PUNTARE SOMME SEMPRE PIÙ ALTE PER RAGGIUNGERE IL PIACERE?
3. HAI FATTO TENTATIVI SENZA SUCCESSO PER CONTROLLARE, RIDURRE O SMETTERE IL GIOCO D'AZZARDO?
4. SEI ANSIOSO E IRRITABILE QUANDO TENTI DI SMETTERLA CON IL GIOCO D'AZZARDO?
5. TI DEDICHI AL GIOCO D'AZZARDO COME MODO PER SFUGGIRE DAI PROBLEMI O RIDURRE IL TUO STATO DI ANSIA O DEPRESSIONE?
6. DOPO AVER PERSO SOLDI CON IL GIOCO D'AZZARDO RITORNI A PUNTARE I GIORNI SEGUENTI PER TORNARE IN PARI?
7. DICI BUGIE AI TUOI FAMILIARI, AI MEDICI O AD ALTRE PERSONE RIGUARDO AL TUO COINVOLGIMENTO CON IL GIOCO D'AZZARDO?
8. HAI COMMESO ATTI ILLEGALI COME FRODI, FURTI O ALTRO PER FINANZIARE LE TUE GIOCATE?
9. HAI PERSO O ROVINATO RELAZIONI SOCIALI, LAVORO O STUDI A CAUSA DELLA PULSIONE AL GIOCO D'AZZARDO?
10. CONTI SUGLI ALTRI PER AVERE SOLDI QUANDO TI TROVI IN UNA SITUAZIONE DISPERATA A CAUSA DELLE PERDITE AL GIOCO?

voglia di giocare

che condotto una revisione della letteratura sull'argomento e hanno così individuato altri 17 casi associati all'uso di farmaci antiparkinsoniani: tutti erano in terapia con dopaminergici, soprattutto con il pramipexolo (68% dei pazienti). Altre segnalazioni di *gambling* da dopaminergici sono state fatte nel 2005 dal Bollettino di farmacovigilanza dell'Australia² con quattro casi di pulsione al gioco d'azzardo collegati all'uso di cabergolina. In tutti e quattro i casi il disturbo comportamentale si è risolto con la sospensione della somministrazione del farmaco.

Un altro articolo più recente³ ha descritto sei casi di gioco patologico in pazienti affetti da malattia di Parkinson. Tutti avevano manifestato i sintomi della patologia dopo aver iniziato o dopo aver aumentato la dose di un farmaco dopaminergico: due pazienti erano in trattamento con pergolide, due con bromocriptina, uno con ropinirolo e uno con selegilina. Alla sospensione del trattamento o alla riduzione del dosaggio il disturbo comportamentale si è risolto.

Il commento

Secondo il DSM-IV, il *gambling* (la pulsione al gioco d'azzardo) è un disturbo caratterizzato da incapacità a resistere al gioco d'azzardo con gravi ripercussioni sulla vita personale, professionale e familiare. I pazienti affetti da questa patologia sviluppano una sorta di vera e propria dipendenza dal gioco.

Le cause del disturbo non sono state ancora chiarite e studi sul gioco patologico ipotizzano il coinvolgimento di diversi neurotrasmettitori.

Vi sono prove di possibili alterazioni della funzione dopaminergica (DDS – Dopaminergic Disregulation Syndrome) nei nuclei della base a causa della neurodegenerazione legata alla malattia. Queste alterazioni, insieme a un'intensa stimolazione dei recettori dopaminergici, sembrano essere responsabili dei disturbi del controllo degli impulsi, le cui

manifestazioni cliniche, oltre al *gambling*, sono l'iperseccualità, lo shopping patologico e le turbe dell'appetito.

Di per sé i soggetti con Parkinson sono più proni a questo disturbo (3,5% dei parkinsoniani ha una pulsione verso il gioco d'azzardo rispetto all'1% della popolazione generale), ma questa prevalenza sale addirittura al 7,2% se assumono un farmaco dopaminergico.⁴

Questi disturbi si verificano soprattutto ad alti dosaggi e generalmente sono reversibili con la riduzione della dose o

l'interruzione della terapia.

È importante riconoscere per tempo la loro presenza. Va sottolineato infatti che mentre i segni e i sintomi motori della malattia di Parkinson sono noti e quindi facilmente diagnosticabili, quelli relativi ai disturbi comportamentali, come

il *gambling*, sono meno evidenti. A ciò si aggiunge il fatto che i pazienti sono restii a parlare di questo tipo di disturbo, tanto che sovente arrivano a perdere ingenti somme di denaro prima che il problema venga scoperto.

I medici devono perciò essere a conoscenza della possibile comparsa di comportamenti inusuali durante la terapia con i farmaci dopaminergici e soprattutto avvisare i pazienti e i loro familiari. Di recente, infine, è stata segnalata per la prima volta la possibilità che farmaci dopaminergici causino un *gambling* in soggetti non parkinsoniani: si tratta di tre casi di pulsione al gioco d'azzardo in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo che erano in terapia con pramipexolo.⁵

INTERROMPERE LA TERAPIA AI PRIMI SINTOMI

BIBLIOGRAFIA

1. Dodd ML, Klos K, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1377-81.
2. Anonimo. Pathological gambling with cabergoline. *Aust Adverse Drug React Bull* 2005;24(4) - <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0508.htm#a3>.
3. Drapier D, Drapier S, et al. Pathological gambling secondary to dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Psychiatry Res* 2006;144:241-4.
4. Wong S, Steiger M. Pathological gambling in Parkinson's disease. *Brit Med J* 2007;334:810-1.
5. Tippmann-Peikert, Park J, et al. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007;68:301-3.

Reazioni ematologiche da ticlopidina

SEGNALE: NEI SOGGETTI TRATTATI CON TICLOPIDINA SI POSSONO AVERE GRAVI REAZIONI EMATOLOGICHE IN ALCUNI CASI ADDIRITTURA FATALI

COME SI È SCOPERTO

Negli Stati Uniti, tra il 1991, anno di commercializzazione della ticlopidina, e il marzo 1995, sono stati segnalati alla FDA molti casi di reazioni ematologiche (13 di anemia aplastica, 87 di agranulocitosi, 18 di pancitopenia, 45 di neutropenia, 25 di porpora trombotica trombocitopenica, 21 di trombocitopenia), 36 dei quali (19%) con esito fatale.¹ Alla comparsa dei sintomi, la durata media del trattamento era compresa fra i 30 e i 45 giorni. Queste reazioni erano più frequenti nelle donne di età superiore ai 75 anni.

Il Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program dal luglio 1991 al giugno 1999 ha ricevuto 464 segnalazioni di reazioni avverse correlate all'uso di ticlopidina, 138 delle quali (29,7%) di tipo ematologico, tra cui 15 mortali. I casi più frequenti riguardavano granulocitopenia (52%), pancitopenia (10,8%), trombocitopenia (8,7%) ed emorragia associata o meno ad anemia (6,5%).²

CHE COSA ACCADE

La neutropenia è l'effetto avverso ematologico più comune in corso di terapia con ticlopidina: è essenzial-

mente correlata all'inibizione dello sviluppo della serie mieloide. Sebbene siano stati riportati alcuni casi fatali, tale reazione avversa è generalmente reversibile.

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%;³ essa si sviluppa generalmente tra la seconda e la quinta settimana di trattamento,⁴ sebbene in taluni casi possa insorgere con ritardo⁵ e anche dopo la sospensione del farmaco.

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 (odds ratio 103,23).⁶ Sono stati riportati in letteratura rari casi di anemia aplastica,^{8,9} ma alcuni autori ritengono che l'incidenza di tale reazione avversa sia sottostimata.¹⁰ Infatti alcuni casi segnalati come agranulocitosi e trombocitopenia rappresentano solo la manifestazione iniziale di una anemia aplastica, non diagnosticata tramite biopsia midollare.¹¹ 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

FARMACO E REAZIONE AVVERSA

La ticlopidina è un antiaggregante piastrinico appartenente al gruppo delle tienopiridine, con un meccanismo d'azione differente da quello dell'acido acetilsalicilico. La sua attività antiaggregante è infatti associata a una inibizione del recettore piastrinico per l'adenosina difosfato (ADP) accoppiato alla proteina Gi. Il farmaco è entrato in commercio in Europa nel 1978 e nel tempo, a causa della comparsa di effetti avversi gravi, il suo impiego è stato progressivamente limitato in numerosi paesi.

Gli effetti avversi più comuni sono rappresentati da rash cutanei e disturbi gastrointestinali, quelli più gravi sono a carico del fegato e del sangue.

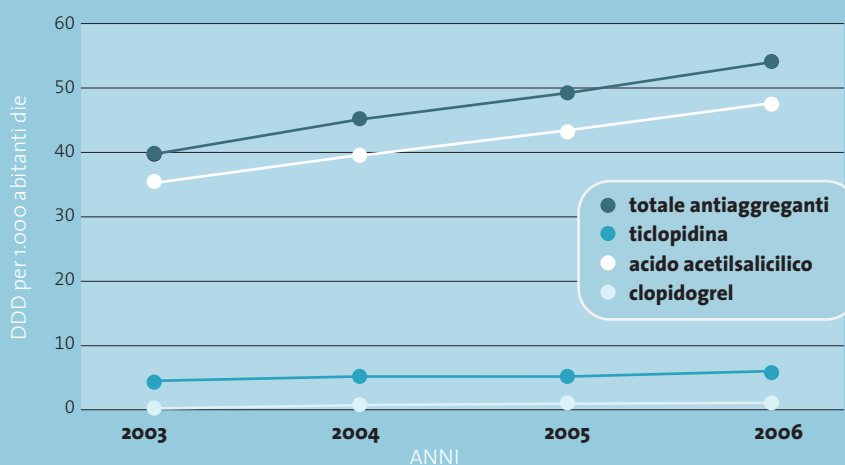
Sono state osservate diverse reazioni ematologiche, a volte fatali, tra le quali neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, pancitopenia, porpora trombotica trombocitopenica e trombocitopenia.³

tre mesi previsti per il monitoraggio della crisi ematica. L'incidenza di anemia aplastica sembra maggiore nelle donne in età avanzata.¹¹ Sono stati segnalati diversi casi di porpora trombotica trombocitopenica,¹ con un'incidenza stimata di un

REAZIONI EMATOLOGICHE DA TICLOPIDINA SEGNALATE ALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA, IN ORDINE DI FREQUENZA

Reazione	Decesso	Grave	Non grave	Non indicato	Totale
Leucopenia	4	64	17	16	101
Neutropenia	3	53	9	5	70
Agranulocitosi	4	49	1	4	58
Trombocitopenia	5	23	3	6	37
Pancitopenia	0	26	1	0	27
Anemia	2	20	0	4	26
Porpora trombotica trombocitopenica	8	12	0	0	20
Aplasia midollare/Insufficienza midollare	3	10	0	3	16
Granulocitopenia	0	12	3	0	15
Porpora trombocitopenica	1	6	0	0	7
Disturbo emorragico	0	0	2	0	2
Linfadenopatia	0	1	0	1	2
Sindrome emolitico-uremica	0	1	0	0	1

PRESCRIZIONE IN ITALIA DI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI A CONFRONTO (2003-2006)



Fonte dati: SFERA-Dataview, IMS Health

caso ogni 1.600 pazienti trattati.¹²

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 trombocitopenica associata a ticlopidina generalmente non sono distinguibili da quelle della forma idiopatica della malattia.¹³ La patogenesi di questa reazione è sconosciuta, sebbene sia stato ipotizzato un meccanismo immuno-mediato.³ L'esito della porpora trombotica trombocitopenica da ticlopidina è di solito più favorevole di quello della forma idiopatica, nonostante diversi autori abbiano riportato casi fatali.^{14,15} Tra i 259 casi di morte associati all'uso di ticlopidina segnalati alla FDA nel periodo 1992-1997 40 sono stati correlati all'insorgenza di una porpora trombotica trombocitopenica.¹⁶

Vi sono infine segnalazioni di trombocitopenia isolata che può insorgere dopo 4 settimane o addirittura 5 anni dall'inizio della terapia.^{17,18} Anche in questi casi, sono stati identificati anticorpi anti piastrine.

COME COMPORTARSI

Per il rischio di comparsa di reazioni avverse ematologiche, che sono imprevedibili, si raccomanda di eseguire un controllo della crasi ematica al momento di iniziare la terapia con ticlopidina e di ripeterlo ogni due settimane per i primi tre mesi. Il farmaco dovrebbe essere sospeso

in caso di comparsa di tali reazioni e comunque se la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1,5 \times 10^9/l$.

CHE COSA SUCEDE IN ITALIA

Tra gennaio 2001 e dicembre 2006 sono pervenute alla Rete nazionale di farmacovigilanza 629 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'uso di ticlopidina, pari all'1,6% delle segnalazioni totali. Le segnalazioni di reazioni ematolo-

giche da ticlopidina sono 318 (50,5% delle segnalazioni totali per questo farmaco), 232 delle quali gravi, con 25 decessi (rispettivamente pari al 72,9% e 7,9% delle segnalazioni con reazioni ematologiche). La tabella a pag. 6 descrive le reazioni ematologiche segnalate e il loro esito.

I dati italiani confermano la rilevanza clinica della tossicità ematologica indotta da ticlopidina già descritta in letteratura internazionale. Si sottolinea pertanto nuovamente la necessità di effettuare un attento monitoraggio della crasi ematica prima e durante il trattamento con questo farmaco.

È opportuno sottolineare che, nonostante queste gravi reazioni avverse, i volumi prescrittivi della ticlopidina in Italia hanno registrato un incremento progressivo nel corso degli ultimi anni, rappresentando costantemente circa il 10,5% delle DDD prescritte a carico del Servizio sanitario nazionale per quanto riguarda i farmaci antiaggreganti piastrinici (vedi grafico).

Il confronto tra i dati di farmacovigilanza e quelli di farmacoutilizzazione può consentire una migliore valutazione del profilo rischio-beneficio della ticlopidina nelle reali condizioni d'impiego.

BIBLIOGRAFIA

1. Wysowski DK, Bacsanyi J. Blood dyscrasias and haematologic reactions in ticlopidine users. *JAMA* 1996;276:952.
2. Dunlop H. Serious hematologic reactions associated with ticlopidine - update. *CMAJ* 1999;161:867-6.
3. Love BB, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. *Drug Saf* 1998;19:89-98.
4. Haushofer A, Halbmayr WH, et al. Neutropenia with ticlopidine plus aspirin. *Lancet* 1997;349:474-5.
5. Farver DK, Hansen LA. Delayed neutropenia with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994;28:1344-
6. Ibanez L, Vidal X, et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-74.
7. Scheda tecnica Tiklid®.
8. Elias M, Reichman N, et al. Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy. *Am J Hematol* 1993;44:289-91.
9. Ferrer F, De Arriba F, et al. Aplastic anaemia induced by ticlopidine after placement of coronary artery stents: therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Drug Invest* 1998;15:261-2.
10. Lesesve JF, Callat MP, et al. Hematological toxicity of ticlopidine. *Am J Hematol* 1994;28:1169-71.
11. Symeonidis A, et al. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases. *Am J Hematol* 2002;71:24-32.
12. Bennet CL, Kiss JE, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet* 1998;352:1036-7.
13. Muszkat M, Shapira MY, et al. Ticlopidine induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pharmacotherapy* 1998;18:1352-5.
14. Ellie E, Durien C, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Stroke* 1992;23:922-3.
15. Kupper Y, Tessler S. Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997;337:1245.
16. Bennet CL, Davidson CJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999;159:2524-8.
17. Class FHJ, De Fraiture WH, et al. Thrombocytopenia due to antibodies associated to ticlopidine. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984;26:323-4.
18. Takishita S, Kawazoe N, et al. Ticlopidine and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1990;323:487-8.

I dati del primo quadrimestre del 2007 inducono all'ottimismo

Il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza è in aumento. Il dato emerge dall'analisi dei primi 4 mesi del 2007 confrontati con quelli degli anni precedenti.

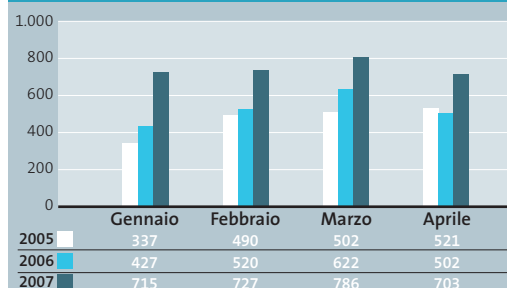
Dopo il picco dovuto al caso cerivastatina, verificatosi nel 2001, il numero delle segnalazioni è stato in continuo calo fino al 2005; l'inversione di tendenza è cominciata nel 2006, per raggiungere il picco massimo attuale, con il 42% in più di segnalazioni rispetto al primo quadrimestre dell'anno precedente (grafico 1).

Esaminando poi in dettaglio il numero delle segnalazioni per ogni mese si osserva che l'incremento delle segnalazioni nel 2007 è particolarmente evidente nel mese di gennaio, in cui si registra un aumento del 112% rispetto al 2005. L'aumento delle segnalazioni si mantiene costante in

1. NUMERO DI SEGNALAZIONI NEL PRIMO QUADRIMESTRE (2001-2007)



2. NUMERO DI SEGNALAZIONI PER MESE (2005-2007)



tutti i quattro mesi del 2007 stabilizzandosi su un valore medio di 733 segnalazioni mensili, con un picco a marzo (grafico 2).

Per quanto riguarda la distribuzione per regione, quelle che registrano il più alto numero di segnalazioni sono la Lombardia (le cui segnalazioni rappresentano il 35,6% del totale), la Toscana (15,1) e il Veneto (10,6).

Rapportando i dati delle segnalazioni con quelli del numero di abitanti per regione, si osserva che la Toscana è

la regione con il più alto tasso di segnalazione per centomila abitanti, seguita dalla Lombardia.

Dal confronto dei tassi di segnalazione si rileva che solo il 60% delle regioni registra una tendenza in aumento, pur essendo il dato nazionale fortemente influenzato dalle regioni con una notevole crescita come Toscana e Lombardia. Facendo una proiezione dei dati del primo quadrimestre per l'intero anno si può ipotizzare che Toscana e Lombardia possano avvicinarsi al tasso di 30 segnalazioni l'anno ogni 100.000 abitanti, che è il riferimento dell'OMS per un buon sistema di farmacovigilanza.

3. TASSO DI SEGNALAZIONI PER 100.000 ABITANTI PER REGIONE (PRIMO QUADRIMESTRE 2006 E 2007)



REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 3 - maggio 2007

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

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

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto
Alfredo Cocci, Olivia Leoni, Lucrezia Magistero, Paolo Marrazzo, Francesca Renda, Alma Lisa Rivolta, Stefania Scotto, Giampaolo Velo

Grafica: Chiara Gatelli

Editore: Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

Stampa

GECA - Cesano Boscone (Milano)

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

Registrazione al Tribunale di Milano n. 95 del 20/02/2007

POSTE ITALIANE SPA - Sped. in abb. Post. DI 353/2003 (convertito in legge 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DCB Milano. Iscrizione al registro degli Operatori di comunicazione n. 4841 del 21/11/2001. I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 Milano.