AIFA N. 10 - MARZO 2009

REAZIONI
bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Rischio da farmaci negli anziani

L'uso dei farmaci sta sempre più aumentando perché la popolazione invecchia, la durata dei ricoveri tende a ridursi, sono disponibili sempre più farmaci innovativi, si ricorre a un impiego estensivo dei farmaci da banco e aumenta l'uso di farmaci per prevenire le malattie. Recenti esperienze di *audit* in medicina generale confermano che molti pazienti ad alto rischio cerebro e cardiovascolare hanno più di 65 anni, sono donne e hanno numerose comorbilità: una popolazione non selezionata e poco rappresentata sia negli studi di preregistrazione sia nei grandi trial.

La letteratura riporta che "ogni anno si spendono in Gran Bretagna 706 milioni di euro per il solo prolungamento della degenza ospedaliera causato da eventi avversi da farmaco e due miliardi di dollari australiani per reazioni avverse insorte in ospedale". Dati epidemiologici mostrano che dal 3% al 28% di tutti i ricoveri sono relativi a reazioni avverse e che il 5-20% dei pazienti ha una reazione avversa durante l'ospedalizzazione. I pazienti anziani (>65 anni) hanno una probabilità 2,5 volte maggiore di avere una reazione avversa che richiede una visita d'emergenza rispetto alla popolazione generale, e una probabilità otto volte maggiore che questa richieda l'ospedalizzazione. Inoltre, sono le patologie concomitanti, e non l'età avanzata, gli elementi più predittivi di un aumentato rischio di ricovero per reazione avversa.

LE SOLUZIONI PER RIDURRE IL RISCHIO

Quali sono le soluzioni? Usare possibilmente pochi farmaci, dei quali si conoscano i vantaggi in termini di efficacia e i problemi di sicurezza; usare i farmaci nuovi solo se realmente innovativi ed efficaci, osservando tutti i loro effetti nel tempo. Qualora si debba aggiungere un farmaco in politerapia occorre domandarsi se gli altri siano realmente indispensabili. Il medico di famiglia deve aggiornare le cartelle cliniche informatizzate continuamente registrando le terapie e le reazioni avverse pregresse, rivedere periodicamente le politerapie e le terapie di vecchia data; di fronte ai sintomi deve valutare sempre l'ipotesi iatrogena. E' importante il tempo speso nell'anamnesi e nell'educazione sull'uso di prodotti da banco, erbe medicinali, integratori, così come tenersi informati su indicazioni, tossicità e interazioni farmacologiche e segnalare le reazioni avverse. Bisogna infine comunicare in maniera trasparente e trasferire informazioni sui farmaci con particolare riferimento all'appropriatezza di impiego secondo i principi della medicina basata sulle prove di efficacia, al profilo di sicurezza dei farmaci e alle sospette reazioni avverse.

Saffi Giustini
Medico di medicina generale
Montale di Pistoia

OPINIONI

Pronto soccorso e ADR

Bisogna formare medici e infermieri per renderli consapevoli del ruolo strategico che ricoprono per la comunità scientifica e per la sicurezza sociale nell'identificare e segnalare il rischio da farmaci. Questo è l'insegnamento di una recente esperienza lombarda che ha messo in rete otto grandi ospedali per un monitoraggio, che dura ormai da due anni, dei pazienti che accedono al pronto soccorso a causa di reazioni o errori da farmaci. Nel periodo 2000-2006 erano state segnalate poche decine di reazioni avverse, mentre dall'ottobre 2006 a oggi sono state più di 4.500 le segnalazioni spontanee di reazioni avverse provenienti dal Pronto soccorso di questi ospedali. Il vertiginoso incremento è il frutto del progetto MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi a farmaci in PS) finanziato dall'AIFA, che prevedeva come primo intervento una formazione specifica per tutto il personale sanitario operante in Pronto soccorso e la presenza di un "facilitatore" formato per affiancare gli operatori sanitari nella raccolta dei casi di sospette reazioni e nella loro registrazione informatizzata. Il numero di segnalazioni raccolte ha permesso alla Lombardia di passare da 160 a 419 segnalazioni per milione di abitanti/anno. L'incidenza di reazioni avverse (3,47/1.000 accessi al Pronto soccorso), la distribuzione per fascia di età (rischio aumentato di tre volte nei soggetti ≥65 anni e di quattro volte in quelli ≥75 anni) e la percentuale di ricoveri erano sovrapponibili a quelle di un recente studio statunitense (*JAMA* 2006;296:1858-66). Seguendo il suggerimento dell'OMS per cui un sistema efficace di segnalazione spontanea deve prevedere "un progressivo coinvolgimento dei segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida messa a disposizione dei risultati del sistema", sarebbe importante mettere in rete tutti i Pronto soccorso italiani, investendo sulla formazione dei professionisti che vi operano.

Giuseppe Vighi
Ospedale Niguarda Ca' Granda
Milano

2 Formazione fondamentale per la farmacovigilanza
4 Cala il sodio con l'antidepressivo
6 Due casi di rabdomiolisi da paracetamolo
8 Sono 3.918 le segnalazioni 2008 negli anziani

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

Si segnala di più se formati

OBIETTIVI Poiché le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci sono spesso inferiori a quelle che ci si dovrebbe attendere, un gruppo di farmacologi di Barcellona, in Spagna, ha valutato l'effetto di un programma di formazione in farmacovigilanza e incentivi economici su numero e tipo di segnalazioni da parte dei medici coinvolti.

METODI E' stato condotto all'Ospedale Valle d'Ebron della città catalana uno studio osservazionale che ha riguardato due periodi temporali distinti, dal 1998 al 2002 e dal 2003 al 2005. Nel corso del 2003 la segnalazione di reazioni avverse è stata posta dalla Direzione sanitaria tra gli obiettivi dei medici ospedalieri, prevedendo incontri di formazione con i responsabili del Servizio di farmacovigilanza e incentivi economici rispetto all'attività di segnalazione. Sono stati confrontati il numero di segnalazioni nei due periodi di tempo esaminati, la gravità delle stesse, la loro novità e il legame con farmaci nuovi.

RISULTATI Nel periodo di intervento il numero mediano di segnalazioni è aumentato significativamente, passando da 40 all'anno degli anni precedenti a 224 all'anno, con un incremento progressivo delle segnalazioni di 0,74 al mese. La segnalazione di reazioni avverse gravi è quasi raddoppiata (dal 32,5% al 63,1%), mentre è quadruplicato il numero di reazioni avverse non note in precedenza (da 13 a 54) e quello di reazioni dovute a farmaci nuovi (da 28 a 97).

COMMENTO I programmi di formazione sulla farmacovigilanza e sull'importanza della segnalazione di reazioni avverse accompagnati da incentivi economici ottengono un aumento significativo di segnalazioni. Lo studio spagnolo è in linea con i progetti attivati dall'AIFA con le regioni per aumentare la conoscenza della farmacovigilanza e portare il numero di segnalazioni di reazioni avverse da farmaci a livelli europei.

Pedròs C, Vallano A, et al. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. *Drug Saf* 2009;32:77–83.

Ricompare lo zoster con gli anticorpi monoclonali

OBIETTIVI I farmaci che agiscono inibendo il fattore di necrosi tumorale alfa (adalimumab, infliximab ed etanercept) aumentano il rischio di infezioni batteriche, mentre poco si sa del loro comportamento rispetto alla possibile riattivazione di una infezione virale latente come quella da virus herpes zoster. Una rete di reumatologi tedeschi ha cercato di fare chiarezza su questa possibile associazione.

METODI Sono stati arruolati 5.040 pazienti affetti da artrite reumatoide che erano stati posti in terapia con un inibitore del TNF alfa o con gli altri farmaci che modificano il decorso della malattia. Veniva valutata la frequenza di riattivazione del virus herpes zoster, differenziando i malati anche in base al tipo di inibitore: anticorpo monoclonale (adalimumab e infliximab) o proteina di fusione (etanercept).

RISULTATI In tutto si sono verificati 86 episodi di herpes zoster in 82 pazienti, così suddivisi: 39 nei soggetti in trattamento con anticorpi monoclonali, 23 con etanercept e 24 con farmaci convenzionali che modificano il decorso della malattia. Il tasso grezzo di incidenza era di 11,1 per mille anni paziente per gli anticorpi monoclonali, 8,9 per l'etanercept e 5,6 per i farmaci convenzionali. Una volta corretti i dati per l'età, la gravità della malattia e l'uso degli steroidi si osservava però un aumento statisticamente significativo del rischio di riattivazione dell'herpes zoster solo con gli anticorpi monoclonali (hazard ratio 1,82, limiti di confidenza al 95% da 1,05 a 3,15), mentre non c'era un'associazione con l'etanercept (hazard ratio 1,36, limiti di confidenza al 95% da 0,73 a 2,55) o gli altri farmaci.

COMMENTO L'uso dei nuovi farmaci biologici è accompagnato da numerosi effetti avversi. Nel caso degli anticorpi monoclonali anti TNF alfa si aggiunge ora l'aumento del rischio di riattivazione di una infezione da herpes zoster, anche se la significatività statistica non sembra tradursi in una significatività clinica.

Strangfeld A, Listing J, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alfa agents. *JAMA* 2009;301:737–44.

Niente tibolone per le donne con storia di can

OBIETTIVI Uno studio multicentrico internazionale ha valutato la sicurezza d'uso del tibolone che viene impiegato nelle donne sottoposte a un trattamento adiuvante per cancro della mammella al fine di contrastare i sintomi vasomotori e la perdita ossea.
In particolare si è voluto analizzare il rischio di ricorrenza di malattia, inclusa la comparsa di un tumore nella mammella controlaterale.

METODI Sono state seguite in 245 centri di 31 paesi 3.098 donne con un cancro della mammella senza metastasi e con sintomi vasomotori.
Le donne (età media 52,7 anni) potevano essere randomizzate al tibolone o al placebo dopo essere state sottoposte all'intervento chirurgico. All'ingresso dello studio il 67% delle donne usava tamoxifene e il 6,5% un inibitore dell'aromatasi.

RISULTATI A 3,1 anni di follow up, il 15,2% delle donne trattate con tibolone aveva una recidiva di cancro della mammella rispetto al 10,7% delle

Pericolose interazioni con supplementi dietetici e farmaci da banco

OBIETTIVI Vista l'abitudine, specie delle persone più anziane, di usare farmaci da banco e supplementi dietetici fuori dal controllo del medico, un gruppo di ricercatori dell'Università di Chicago negli Stati Uniti ha condotto uno studio su un campione rappresentativo della popolazione statunitense per valutare la frequenza d'uso e il rischio di interazioni tra farmaci prescritti dal medico e questi prodotti.

METODI Sono stati contattati e intervistati 3.005 soggetti tra i 57 e gli 85 anni d'età chiedendo loro quali farmaci stessero prendendo in maniera regolare, distinguendo tra quelli etici, quelli da banco ed eventuali supplementi dietetici. Si parlava di uso concomitante qualora ci fosse l'uso regolare di almeno due medicazioni.

RISULTATI I tre quarti dei soggetti hanno risposto alle domande poste. L'81% usava almeno un farmaco da prescrizione, il 42% almeno un farmaco da banco e il 49% almeno un supplemento dietetico (in particolare glucosamina, condroitina e omega-3). Molti soggetti (29%) erano in terapia addirittura con cinque farmaci da prescrizione. Il 46% di quelli che facevano uso regolare di farmaci prescritti dal medico prendeva anche regolarmente farmaci da banco e il 52% un supplemento dietetico. Ciò significa che globalmente circa il 4% dei soggetti era a rischio di avere una interazione maggiore tra farmaci e nella metà dei casi il farmaco coinvolto era un farmaco da banco o un supplemento dietetico. Questa condizione era più frequente tra gli uomini più anziani. All'analisi finale sono emerse 46 interazioni potenziali, di queste 11 erano maggiori, 28 moderate e sette minori. Le più frequenti (circa la metà) riguardavano l'uso concomitante di un anticoagulante (warfarin) e di un antiaggregante (acido acetilsalicilico).

COMMENTO L'uso di farmaci da banco e di supplementi dietetici è molto diffuso e negli anziani si sovrappone all'uso di principi attivi prescritti dal medico per svariate condizioni. Vista la discreta probabilità di interazioni e il pericolo di alcune di queste il medico prima di prescrivere un farmaco dovrebbe sempre indagare sull'uso di altri farmaci da banco o di supplementi dietetici mettendo anche in guardia il paziente sui possibili rischi legati all'uso senza prescrizione.

Qato D, Alexander C, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867–78.

cro della mammella

donne randomizzate al placebo (hazard ratio 1,40, limiti di confidenza al 95% da 1,14 a 1,70, p=0,001).
Non c'erano invece differenze rispetto a mortalità (72 donne nel gruppo trattato rispetto a 63 nel gruppo placebo), negli eventi cardiovascolari (14 donne nel gruppo trattato rispetto a 10 nel gruppo placebo) o nei tumori ginecologici (10 donne in entrambi i gruppi). Come atteso le pazienti trattate con tibolone rispetto a placebo avevano una riduzione del numero di vampate di calore e una minor perdita ossea.

COMMENTO A fronte della sua efficacia rispetto a sintomi vasomotori e perdita di massa ossea, il tibolone aumenta il rischio di recidiva di cancro della mammella nelle pazienti operate per questa neoplasia e sottoposte a terapia farmacologica adiuvante. Il farmaco è quindi controindicato in tutte le donne con una storia nota, pregressa o sospetta di cancro della mammella.

Kenemans P, Bundred N, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor synptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135–46.

Antipsicotici e cuore: un rapporto difficile

OBIETTIVI Poiché gli antipsicotici tipici o di prima generazione aumentano il rischio di aritmie cardiache gravi e di morte improvvisa, un gruppo di farmacologi di Nashville negli Stati Uniti ha condotto uno studio di coorte retrospettivo per capire se anche i cosiddetti antipsicotici atipici o di seconda generazione (di cui molto si discute oggi, vedi *Reazioni* 2009;9:2-3), spesso considerati più sicuri, abbiano a loro volta effetti avversi gravi a livello cardiaco.

METODI L'analisi ha incluso 44.218 soggetti in terapia con antipsicotici tipici, 46.089 in terapia con antipsicotici atipici e 186.600 controlli non in terapia antipsicotica. Lo studio mirava a identificare il rischio di morte cardiaca improvvisa rispetto all'uso dei farmaci.

RISULTATI Tutti i soggetti in terapia con antipsicotici avevano un rischio aumentato di morte cardiaca improvvisa rispetto ai soggetti mai trattati: rapporto dei tassi di incidenza 1,99 per i pazienti in terapia con antipsicotici tipici e 2,26 per quelli in terapia con gli antipsicotici atipici. Nel confronto diretto il rapporto tra atipici e tipici era 1,14. Il rischio aumentava al salire della dose dei farmaci: da 1,31 per le basse dosi a 2,42 per le dosi più alte con gli antipsicotici tipici, e da 1,59 a 2,86 per gli antipsicotici atipici.

COMMENTO Non è vero che gli antipsicotici atipici, di seconda generazione, siano più sicuri di quelli di prima generazione, almeno per quanto riguarda gli eventi avversi cardiaci gravi. I ricercatori ipotizzano che l'aumento della mortalità cardiaca improvvisa sia secondario alla comparsa di aritmie fatali, dovute probabilmente all'azione bloccante di questi farmaci sui canali del potassio, con allungamento del tempo di ripolarizzazione cardiaca.

Ray W, Chung C, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225–35.

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

Poco sodio

IPONATRIEMIA DA FARMACO ANTIDEPRESSIVO

di Paola Cutroneo
Dipartimento clinico e sperimentale di medicina e farmacologia
Università degli studi di Messina

La storia

Francesca, 67 anni, ha sempre goduto di buona salute, salvo la comparsa da alcuni anni di una dislipidemia, adeguatamente controllata con la somministrazione di simvastatina (20 mg/die).
Da circa sei mesi è comparso un ridotto interesse per la vita di relazione, con un umore costantemente depresso. Pertanto, su insistenza dei familiari, decide di andare dal proprio medico. Dopo un'attenta valutazione clinica, il medico diagnostica un disturbo depressivo maggiore di nuova insorgenza e prescrive a Francesca paroxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), alla dose iniziale di 20 mg/die. La donna viene invitata a ripresentarsi per un controllo dopo un mese, con la raccomandazione di anticipare la visita in caso di peggioramento della sintomatologia depressiva.
All'inizio Francesca tollera bene il trattamento, a eccezione della comparsa di secchezza delle fauci, risolta attraverso una maggiore assunzione di liquidi, e qualche lieve disturbo gastrointestinale. Dopo due settimane dall'inizio della nuova terapia la donna comincia però a lamentare uno strano malessere caratterizzato da nausea, debolezza, perdita dell'appetito e cefalea. La sintomatologia, che perdura per qualche giorno, va progressivamente peggiorando con la comparsa di letargia. Francesca viene perciò accompagnata dai familiari al Pronto soccorso. La figlia riferisce l'accaduto ai medici, aggiungendo anche di aver notato nei giorni precedenti alcuni momenti in cui la madre sembrava confusa. La situazione clinica richiede il ricovero ospedaliero. La pressione arteriosa è 134/87 mmHg e la frequenza cardiaca 86 battiti al minuto; l'obiettività toracica è negativa, né vengono rilevati edemi periferici. Anche l'esame neurologico risulta nella norma. In contrasto ai valori normali osservati due mesi prima dell'inizio della terapia antidepressiva (i dati di laboratorio più recenti mostravano valori plasmatici normali di sodio e potassio rispettivamente pari a 135 mmol/l e 3,8 mmol/l, con funzionalità renale nella norma), la sodiemia è ridotta (122 mEq/l). L'osmolalità plasmatica è 253 mOsm/l, mentre i restanti parametri ematochimici sono nella norma. L'osmolalità urinaria è 385 mOsm/l e il sodio urinario è aumentato (122 mmol/l).
Dopo aver escluso altre cause plausibili della sintomatologia, i medici effettuano l'anamnesi farmacologica. Nel sospetto che l'iponatriemia possa essere dovuta all'uso dell'antidepressivo, i medici sospendono la paroxetina e sottopongono Francesca a una restrizione dell'introduzione di liquidi. Nei tre giorni successivi si assiste a un miglioramento delle condizioni della paziente, con ritorno dei livelli ematici di sodio alla norma.

Che cosa dice la letteratura

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) negli anziani sono farmaci maneggevoli e con un discreto profilo di tollerabilità. Tuttavia, vi sono effetti indesiderati degli SSRI che negli anziani compaiono con maggior frequenza.[1] Tra questi c'è la possibilità di iponatriemia la cui incidenza, sulla base di numerosi studi prospettici e caso-controllo, varia tra lo 0,5% e il 32% dei trattati in questa fascia d'età.[2] Per quanto riguarda la paroxetina in particolare, i risultati di uno studio prospettico di 12 settimane, eseguito su una coorte di anziani affetti da depressione, mostrano un'incidenza di iponatriemia del 12%; tale disturbo si sviluppava generalmente in forma asintomatica, entro 1-14 giorni dall'inizio del trattamento.[3]
Il meccanismo mediante il quale gli SSRI causano iponatriemia si pensa sia secondario allo sviluppo di una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). Questa sindrome è caratterizzata da osmolalità urinaria superiore a 200 mOsm/kg, una concentrazione sodica urinaria superiore a 20 mmol/l e a un'osmolarità sierica inferiore a 280 mOsm/kg. L'età avanzata è un fattore di rischio a causa della ridotta ca-

Sebbene gli inibitori selettivi della serotonina (SSRI) costituiscano la classe di farmaci preferibile nel trattamento di svariati disturbi psichiatrici dei soggetti anziani, negli ultimi anni sono stati segnalati proprio in questi pazienti numerosi casi di iponatriemia, alcuni dei quali compatibili con la sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

confonde Francesca

E' IN GIOCO L'ORMONE ANTIDIURETICO

pacità renale a conservare il sodio, particolarmente in condizioni di stress.
Il rischio di comparsa di iponatriemia negli anziani sembra essere superiore nelle prime due settimane di trattamento con un SSRI, diventando proporzionalmente più alto all'aumentare dell'età dei pazienti.[4,5]
Il sesso femminile, il basso peso corporeo e patologie quali l'insufficienza cardiaca e l'ipotiroidismo, oltre all'uso di farmaci antiulcera, ipoglicemizzanti e antipsicotici, sono altre possibili cause predisponenti all'evento descritto. Uno dei fattori di rischio maggiormente significativi è la somministrazione concomitante di farmaci che possono causare una deplezione di sodio come i diuretici tiazidici.

Il commento

L'iponatriemia (concentrazione plasmatica di sodio <135 mEq/l) è un disturbo elettrolitico molto frequente negli anziani e, sebbene nella maggior parte dei casi si manifesti in forma asintomatica, può portare a gravi disturbi neurologici. Indipendentemente dalla causa, l'iponatriemia può essere fatale in caso di comparsa di edema cerebrale che può accompagnarsi a uno stato epilettico associato generalmente a livelli di sodio plasmatico <110 mEq/l.
La gravità del quadro clinico dipende dal tempo di insorgenza dell'iponatriemia. Se i livelli di sodio si riducono lentamente, come si verifica nell'iponatriemia da SSRI, i sintomi sono più lievi rispetto alle situazioni a insorgenza rapida (24-48 ore), nel qual caso anche una lieve iponatriemia può causare sintomi gravi.
Va tenuto presente che i sintomi di una iponatriemia lieve-moderata sono aspecifici (per esempio anoressia, nausea, affaticamento, letargia e confusione); ne consegue che questi possano essere sottovalutati perché considerati come disturbi inevitabili dell'età o facilmente attribuiti a disturbi vascolari cerebrali. La valutazione clinica dell'iponatriemia indotta da farmaci include la verifica di altre comuni cause di alterazioni neurologiche.
Come osservato nel caso di Francesca, che ha molteplici fattori di rischio per iponatriemia (età avanzata, sesso femminile), i pazienti in terapia con SSRI spesso ricorrono a un aumento dell'assunzione di liquidi per contrastare la secchezza delle fauci, fattore che può ulteriormente accelerare la comparsa della reazione avversa. Il tempo di insorgenza dell'evento nel caso in discussione (circa due settimane) è compatibile con quanto riportato in letteratura.
Francesca è stata ospedalizzata solo per qualche giorno, il farmaco antidepressivo è stato sospeso e la sintomatologia si è risolta completamente. Vista la tendenza della paziente a sviluppare iponatriemia ricorrente, non sono stati utilizzati altri psicofarmaci che spesso risultano responsabili della stessa sintomatologia.
Il trattamento dell'iponatriemia ipotonica indotta da SSRI senza accompagnamento di squilibri del volume circolatorio include la restrizione idrica e una lieve forzatura della diuresi con diuretici dell'ansa. I casi più gravi devono essere trattati con alte dosi di diuretici dell'ansa e soluzione salina ipertonica.

Bibliografia

1. Bellantuono C, Balestrieri M. Gli antidepressivi: profilo farmacologico-clinico. In: Bellantuono C, Balestrieri M. Trattato di psicofarmacologia clinica. *Il Pensiero scientifico*, Roma, 2003:295–350.
2. Jacob S, Spinler S. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006;40:1618–22.
3. Fabian T, Amico J, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults. A 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004;164:327–32.
4. Kirchner V, Silver L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatremia. Review and proposed mechanism in the elderly. *J Psychopharmacol* 1998;12:396–400.
5. Movig K, Leufkens H, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatriaemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:363–9.

PROSEGUE LA PRESENTAZIONE INIZIATA NEL NUMERO PRECEDENTE DI ALCUNE ASSOCIAZIONI TRA FARMACO E REAZIONE IDENTIFICATE DURANTE L'ANALISI DEI SEGNALI DEL PRIMO SEMESTRE 2008 E RITENUTE DI PARTICOLARE INTERESSE PER GLI OPERATORI SANITARI.

Pregabalin e paroniria

Nei primi sei mesi del 2008 è stato segnalato nella Rete nazionale di farmacovigilanza un caso di paroniria che si è presentato, insieme a vertigini, confusione e allucinazioni visive, in una donna di 41 anni dopo due giorni di somministrazione di pregabalin (150 mg/die) per una forma di dolore neuropatico. La banca dati contiene attualmente un secondo caso di incubi osservato in una donna di 88 anni dopo il primo giorno di trattamento alla dose di 300 mg/die.
Il pregabalin è un analogo strutturale dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) commercializzato in Europa e negli Stati Uniti nel 2004, prima per il trattamento delle crisi epilettiche parziali e, successivamente, del dolore neuropatico e del disturbo d'ansia generalizzato. E' caratterizzato da una struttura chimica e un'attività farmacologica molto simile al gabapentin, in quanto si lega anch'esso alla subunità alfa2-delta dei canali del calcio voltaggio-dipendenti del sistema nervoso centrale, stabilizzando il potenziale di membrana e riducendo la liberazione di neurotrasmettitori come il glutammato, la noradrenalina e la sostanza P, senza agire sui recettori GABA-A e GABA-B.[1]
Sebbene alterazioni dell'attività onirica si manifestino spesso spontaneamente, numerose classi di farmaci sono state correlate in letteratura all'insorgenza di incubi.[2] Dal 1972 al febbraio 2000 l'ADRAC (Adverse Drug Reaction Advisory Committee) australiano ha ricevuto 891 segnalazioni di incubi di sospetta eziologia iatrogena, principalmente associati a inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), benzodiazepine e betabloccanti.[3]
La paroniria (definita come sogni alterati) è riportata sulla scheda tecnica di pregabalin come reazione avversa non comune (>1/1.000, <1/100)[4] e si inserisce, secondo quanto riportato durante gli studi clinici pre registrazione, in un complesso quadro di alterazioni a carico del sistema nervoso centrale che caratterizzano il profilo di tollerabilità del farmaco, tra cui prevalgono sonnolenza, confusione e atassia.[5]
In un recente studio clinico effettuato su 55 pazienti per valutare efficacia e sicurezza di pregabalin a dosaggi variabili nel trattamento di varie forme di dolore neuropatico refrattario ad altre terapie, il trattamento è stato interrotto in tre pazienti che hanno lamentato sonnolenza, confusione e incubi.[6]
L'associazione tra paroniria e pregabalin è documentata anche dai dati di sorveglianza post *marketing* presenti nel database della Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) britannica, in cui risultano, al 24 agosto 2008, dieci casi di incubi e cinque di sogni anomali.[7] Tra i vari meccanismi proposti è stata ipotizzata una correlazione tra paroniria e riduzione farmacologica delle fasi di sonno REM.[8] In uno studio in doppio cieco portato a termine su volontari sani il pregabalin ha dimostrato di accorciare la durata totale del sonno REM rispetto al placebo in misura analoga all'alprazolam.[9]

Bibliografia

1. Fink K, Dooley D, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002;42:229–36.
2. Pagel J, Helfter P. Drug induced nightmares - an etiology based review. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:59–67.
3. Anonimo. Drug induced nightmares. *Austral Adverse Drug React Bull* 2000;19:1.
4. Scheda tecnica Lyrica® capsule orali, 2007.
5. Zaccara G, Gangemi P, et al. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008;17:405–21.
6. Freynhagen R, Grond S, et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007;61:1989–96.
7. www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentinel documents/dap_1229939249566.pdf
8. Thompson D, Pierce R. Drug-induced nightmares. *Ann Pharmacother* 1999;33:93–8.
9. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 2005;28:187–93.

Paracetamolo e rabdomiolisi

Sono pervenute alla Rete nazionale di farmacovigilanza nel primo semestre del 2008 due segnalazioni di rabdomiolisi comparse in corso di trattamento con paracetamolo.
Il primo caso riguarda un uomo di 46 anni che ha sviluppato la reazione quattro giorni dopo la sospensione della terapia con paracetamolo alla dose di 1 g/die per due giorni e di 4 g/die per i due giorni successivi, assunto insieme ad azitromicina (500 mg/die) per malessere generale, febbre e diarrea.
Durante il ricovero avvenuto per la comparsa di astenia, dispnea e mialgia ingravescenti, è stato riscontrato un aumento dei livelli di CPK (6.902 U/l), CK-MB (111,5 ng/ml), mioglobina (6.074 ng/ml) con mioglobinuria, LDH (570 U/l), transaminasi e leucociti (14.500/mm^3). Un ecocardiogramma ha rilevato anche la presenza di un versamento pericardico. Il soggetto, trattato con idratazione, alcalinizzazione e terapia antibiotica, è stato dimesso dopo otto giorni con la risoluzione della sintomatologia e il ritorno alla norma dei parametri ematochimici.
Il secondo caso ha portato all'ospedalizzazione di una donna di 42 anni in terapia con paracetamolo da tre giorni (500 mg/die per due giorni e 2 g/die il giorno successivo) per una febbre. Sono stati riscontrati valori elevati di CPK (10.787 U/l), LDH (1.224 U), mioglobina (10.416 ng/ml) e AST (243 U/l), in presenza di un'acidosi metabolica. La donna ha riferito un pregresso episodio di mialgia conseguente all'assunzione di paracetamolo. E' stata intrapresa una terapia specifica per il riequilibrio idroelettrolitico e la correzione dell'acidosi metabolica ed è stata eseguita una fasciotomia decompressiva agli arti inferiori. Al momento della segnalazione la reazione era ancora persistente.
La rabdomiolisi non è riportata tra gli eventi avversi nella scheda tecnica del paracetamolo; in letteratura i dati relativi alla comparsa di questo evento in se-

Vareniclina ed emospermia

In Italia è stato segnalato il caso di un uomo di 38 anni che, dopo due giorni di terapia con vareniclina, ha sviluppato un'emospermia.
Il paziente non aveva altre cause predisponenti all'evento, che si è risolto entro 48 ore dalla sospensione del farmaco.
Non sono stati segnalati casi di prostatite e uretriti, possibili cause di emospermia.
La vareniclina è un agonista parziale del recettore alfa4 beta2 nicotinico, approvato per la cessazione dell'abitudine al fumo.
Nella scheda tecnica del prodotto le alterazioni spermatiche vengono citate tra le possibili reazioni avverse, ma la loro correlazione con il farmaco non è chiarita.
Da una ricerca in letteratura non sono emersi casi di emospermia con vareniclina, mentre anomalie spermatiche sono state rilevate in pazienti che assumevano nicotina.

Tetramido e reazioni da ipersensibilità

Alla Rete nazionale di farmacovigilanza sono pervenute nel primo semestre 2008 tre segnalazioni di reazioni avverse associate alla somministrazione di tetramido, riferite al medesimo lotto del farmaco. In tutti i casi il quadro clinico era riconducibile a manifestazioni da ipersensibilità: brivido, cefalea, febbre (in una donna di 25 anni); brivido e parestesia agli arti superiori (in una donna di 62 anni); brivido, ipotensione, parestesia alle mani (in un uomo di 61 anni). Le reazioni si sono verificate dopo cinque minuti dall'infusione del farmaco, utilizzato in corso di plasmaferesi terapeutica, e si sono risolte dopo la somministrazione di calcio gluconato (in due pazienti) e di betametasone per via endovenosa (in un paziente).
Il tetramido è un colloide artificiale per la sostituzione di volume plasmatico, utilizzato per via endovenosa nel trattamento e nella profilassi dell'ipovolemia e dello shock. E' usato anche in emergenza per sostenere le funzioni vitali in caso di emorragia, in attesa di avere a disposizione le sacche di sangue.[1]
La scheda tecnica del tetramido riporta la possibile, anche se rara, insorgenza di reazioni anafilattiche di intensità variabile, sebbene le reazioni avverse più frequenti siano quelle direttamente correlate agli effetti terapeutici del farmaco. E' noto che alcuni *plasma expander* stimolano la secrezione di istamina direttamente dai mastociti anche senza una preventiva sensibilizzazione, fenomeno questo che può essere responsabile di reazioni anafilattiche inaspettate.[2]
Data la gravità delle reazioni anafilattiche, è raccomandabile tenere sotto stretto controllo il paziente durante il trattamento. Nel caso in cui si verifichi una reazione anafilattica, è necessario interrompere immediatamente l'infusione e provvedere a un trattamento di emergenza volto a sostenere le funzioni vitali. Non ci sono test per prevedere l'insorgenza delle reazioni anafilattiche né la gravità e l'esito delle stesse.

Bibliografia

1. AIFA. *Guida all'uso dei farmaci* 2007;4.
2. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. X edizione.

guito all'assunzione del farmaco a dosi terapeutiche sono limitati.[1,2] Si segnala in particolare un caso di rabdomiolisi da ipersensibilità al paracetamolo in un ragazzo di 17 anni che aveva assunto il farmaco per bocca a dosi terapeutiche (400 mg) e che aveva manifestato in precedenza episodi di allergia ad antibiotici e paracetamolo.[1] Non era stato possibile definire, a giudizio degli autori, il meccanismo immunologico alla base dell'insorgenza di questa reazione. E' opportuno sottolineare del resto che le reazioni da ipersensibilità al paracetamolo sono rare e in genere coinvolgono la cute e il sistema respiratorio (soprattutto orticaria e angioedema); con minor frequenza si manifesta uno shock anafilattico.[3-6]
La letteratura riporta la comparsa di rabdomiolisi con dosi tossiche di paracetamolo assunte a scopo suicida.[7-10] In questo caso è stato ipotizzato un possibile effetto tossico diretto del farmaco o di suoi metaboliti.[10]
E' opportuno ricordare infine che le possibili cause di rabdomiolisi sono numerose; tra queste si segnalano le infezioni batteriche e virali (per esempio le miositi virali in età pediatrica), alcune malattie endocrine e autoimmuniarie, farmaci e tossine.[11-15]

Bibliografia

1. Moneret-Vautrin D, Morisset M, et al. Acetaminophen-induced rhabdomyolysis. *Allergy* 1999;54:1114–23.
2. Kim H, Lee I, et al. A case of rhabdomyolysis by rare causes after consumption of common doses of acetaminophen and sauna. *Korean J Nephrol* 2000;19:153–7.
3. Boussetta K, Ponvert C, et al. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;60:1174–7.
4. Kidon M, Kang L, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:675–80.
5. Daghfous R, El Aidli S, et al. Allergic reactions to paracetamol. *Therapie* 2005;60:523–6.
6. Juliade Paramo B, Quirce Gangedo S, et al. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:508–11.
7. Nelson H, Katz D, et al. Rhabdomyolysis and necrotic bowel after acetaminophen and ibuprofen overdose. *Pharmacotherapy* 2007;27:608–12.
8. Michaelis H, Sharifi S, et al. Rhabdomyolysis after suicidal ingestion of an overdose of caffeine, acetaminophen and phenazone as a fixed-dose combination (Spalt N). *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:521–6.
9. Skjoto J, Reikvam A. Hypertermia and rhabdomyolysis in self-poisoning with paracetamol and salicylates. Report of a case. *Acta Med Scand* 1979;205:473–6.
10. Yang C, Deng J, et al. Pancytopenia, hyperglycemia, shock, coma, rhabdomyolysis, and pancreatitis associated with acetaminophen poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2001;43:344–8.
11. Huerta-Aladín A, Varon J, et al. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care* 2005;9:158–69.
12. Mannix R, Tan M, et al. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006;118:2119–25.
13. Watemberg N, Leshner R, et al. Acute pediatric rhabdomyolysis. *J Child Neurol* 2000;15:222–7.
14. Hue V, Martinot A, et al. Acute rhabdomyolysis in the child. *Arch Pediatr* 1998;5:887–95.
15. Mazokopakis E. Unusual causes of rhabdomyolysis. *Royal Australasian Coll Physicians* 2008;364–7.

Segnalazioni di reazioni avverse negli anziani

Nel 2008 sono state inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza 3.918 segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte in pazienti di 65 anni o più (nel 2007 erano state 3.320); i casi si riferiscono a 2.169 donne e 1.749 uomini. Le segnalazioni sono pervenute quasi tutte da parte di: medici ospedalieri (2.237), medici di medicina generale (868), farmacisti (452), specialisti (227) e infermieri (59). Per quanto riguarda la provenienza regionale, c'è una distribuzione simile a quella osservata per tutte le segnalazioni indipendentemente dall'età, con maggiore numerosità in Lombardia, Toscana e Veneto. Tuttavia nel 2008 sono stati registrati incrementi numerici anche in Emilia-Romagna, Piemonte, Campania, Puglia, Sicilia e, in misura minore, in altre regioni. Nel 2008 i casi gravi sono stati 1.267, quelli non gravi 2.593 (la gravità non era definita in 58 segnalazioni). In relazione all'esito sono stati riportati: 1.775 casi di guarigione completa, 80 di guarigione con postumi, 1.077 di miglioramento e 84 decessi; nei rimanenti casi (608) l'esito non era disponibile o il paziente non era ancora guarito al momento della segnalazione.

Nella tabella 1 viene presentato il numero di segnalazioni per principio attivo limitatamente alla sostanze per le quali sono pervenute più di 50 segnalazioni.

Tabella 1 - Segnalazioni 2008 negli anziani per principio attivo

Principio attivo	Segnalazioni
Oxaliplatino	156
Erlotinib	136
Acido acetilsalicilico	132
Warfarin	131
Sunitinib	87
Levofloxacina	72
Ticlopidina	69
Lenalidomide	64
Cetuximab	61
Exenatide	59
Sorafenib	59
Bevacizumab	58
Amoxicillina più acido clavulanico	56
Ceftriaxone	56
Iomeprolo	54
Lansoprazolo	52

Tabella 2 – Reazioni piu' frequenti per classe

Classe	Segnalazioni	Reazioni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1.113	Orticaria, eritema
Patologie gastrointestinali	899	Diarrea, nausea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	584	Astenia, piressia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	482	Dispnea, epistassi
Patologie del sistema nervoso	468	Cefalea, tremore
Patologie del sistema emolinfopoietico	324	Anemia, neutropenia
Patologie vascolari	247	Ipotensione, ipertensione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	243	Mialgia, osteonecrosi
Patologie cardiache	184	Tachicardia, insufficienza cardiaca
Esami diagnostici	183	Riduzione della conta piastrinica, aumento delle transaminasi
Disturbi psichiatrici	161	Stato confusionale, insonnia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	135	Anoressia, ipoglicemia
Patologie dell'occhio	124	Edema delle palpebre, visione offuscata
Patologie renali e urinarie	104	Ematuria, insufficienza renale acuta
Infezioni e infestazioni	96	Follicolite, osteomielite
Patologie epatobiliari	83	Epatite acuta, epatite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	67	Vertigine, ipoacusia
Disturbi del sistema immunitario	62	Shock anafilattico, ipersensibilità
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	49	Rottura di tendine, ematoma sottocutaneo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	44	Ginecomastia, disfunzione erettile
Patologie endocrine	19	Ipotiroidismo, ipertiroidismo

Le reazioni avverse sono state prevalentemente a carico della cute e dell'apparato gastrointestinale. Nella tabella 2 viene riportata la distribuzione delle reazioni osservate per classe e quelle più frequenti all'interno della classe.

CONCLUSIONI

Gli anziani, oltre a costituire una popolazione frequentemente esclusa dalle sperimentazioni cliniche, sono particolarmente esposti al rischio di insorgenza di reazioni avverse soprattutto a causa dei pluritrattamenti farmacologici a fronte di una ridotta funzionalità di organi e apparati. Inoltre gli anziani hanno una maggiore possibilità di commettere errori nell'assunzione di farmaci e tendono spesso a sottovalutare segni e sintomi attribuendoli più all'età o alla malattia che alla terapia (vedi editoriale a pagina 1). Per le condizioni cliniche in cui si trovano, i pazienti anziani possono non essere in grado di riferire effetti indesiderati. E' importante monitorare e segnalare le reazioni avverse osservate, proprio per la sicurezza dei pazienti anche perché in molti casi si può evitare il ripetersi dell'evento.

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 3 - numero 10 - marzo 2009

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

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

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Toscana, Lombardia, Sicilia, Saffi Giustini, Giuseppe Vighi, Paola Cutroneo

Grafica: Zadig

Editore: Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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