

## Infermieri e farmacovigilanza

Il ruolo degli infermieri in farmacovigilanza è riconosciuto da più di un decennio. I pochi studi disponibili concordano che la competenza infermieristica è essenziale, per esempio:

- il confronto sulle terapie ha ridotto l'uso inappropriato di psicofarmaci nelle *nursing home* svedesi;<sup>1</sup>
- le segnalazioni di effetti avversi da farmaci da parte degli infermieri inglesi sono paragonabili per qualità e numero a quelle dei medici;<sup>2</sup>
- le segnalazioni di eventi avversi da parte degli infermieri sono raddoppiate da quando è stato formalizzato il loro ruolo nella farmacovigilanza.<sup>3</sup>

Anche in Italia è stata formalmente riconosciuta una presenza infermieristica nelle attività di farmacovigilanza (il Dlgs 95/03 ha esteso l'obbligo di segnalazione a tutti gli operatori sanitari). Gli infermieri però sono sostanzialmente assenti dalla produzione di dati sugli effetti avversi dei farmaci. Gli infermieri somministrano terapie, ne valutano gli effetti, e sono pertanto nella situazione ottimale per rilevare problemi ed eventi avversi sia da farmaci sia da presidi. Una recente esperienza pilota in Italia (PARI-FV), che ha coinvolto circa 450 infermieri di 96 residenze sanitarie assistenziali e distretti del Nord Italia, documenta che, anche in contesti dove è infrequente la segnalazione da parte dei medici, gli infermieri sono in grado di fare farmacovigilanza.<sup>4</sup> Infatti in 6 giornate di osservazione sono state segnalate circa 500 reazioni associate a farmaci e presidi.

Monitorare e documentare i problemi degli utenti, anche quelli attribuibili ai farmaci, fa parte delle attività assistenziali. Occorre però attivare progetti sperimentali, di formazione sul campo perché l'esercizio di farmacovigilanza:

- non si limiti alla segnalazione ma metta in atto strategie di correzione e prevenzione;
- costituisca un'occasione di riflessione sulle strategie di gestione del paziente;
- attivi una riflessione sulla potenziale evitabilità dei problemi identificati.

**Paola Di Giulio** *Università degli studi di Torino*  
**Luisa Saiani** *Università degli studi di Verona*

1. Schmidt IK, Svarstad BL. Nurse-physician communication and quality of drug use in Swedish nursing homes. *Soc Sci Med* 2002;54:1767-77.
2. Morrison-Griffiths S, Pirmohamed M, Walley T. Reporting of adverse drug reactions: practice in the UK. *Nurs Times* 1998;94:52-4.

3. Hunt JM, Gjoka G. *Nurs Times* 2003;99:24-5.
4. Gruppo PARI-FV. Epidemiologia della percezione dei problemi assistenziali legati a farmaci e presidi negli anziani in RSA e distretto. Assistenza Infermieristica e Ricerca 2007; in stampa.

## Opinioni

di Antonio Addis, AIFA

Un recente articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* paragona le agenzie regolatorie a pazienti ossessivo-compulsivi, troppo spesso concentrate nello scrupoloso rispetto di procedure ripetitive e poco efficienti quali per esempio la prova di superiorità del nuovo medicinale verso interventi irrilevanti o la misura della sicurezza con standard indipendenti dalla significatività nella pratica clinica. Forse è troppo parlare di una vera e propria malattia ma bisogna riconoscere che i sistemi di sorveglianza, sviluppati dopo il disastro della talidomide, hanno realizzato monitoraggi sull'efficacia e la sicurezza che non sempre rispondono adeguatamente a garanzia della salute pubblica.

Un elemento limitante è che molte informazioni in nostro possesso al momento della registrazione non consentono di definire il profilo rischio/beneficio del farmaco in modo utile per il prescrittore e il paziente. In questo contesto si è spesso parlato di farmacovigilanza attiva che trova proprio in Italia diversi progetti avviati. Si tratta di registri che vincolano la prescrivibilità (e la rimborsabilità) del medicinale alla raccolta di dati e che possono in qualche modo aiutare a meglio definire la reale sicurezza del farmaco nel momento in cui quest'ultimo esce dal laboratorio delle sperimentazioni cliniche controllate. Dalla prima esperienza sui farmaci per l'Alzheimer (progetto Cronos), alle più recenti indagini sui farmaci biologici utilizzati nella psoriasi (progetto Psocare), sui medicinali per la terapia intensiva (progetto Xigris, vedi articolo sul *drotrecogin* a pag. 3) o per i deficit d'attenzione nei bambini (progetto ADHD), il nostro sistema regolatorio ha sviluppato diversi registri prospettici. Si tratta di non attendere le sole segnalazioni spontanee (pur utili) per aumentare la conoscenza sulla sicurezza di un nuovo farmaco ma di produrre dati originali in un laboratorio naturale dato dall'assistenza offerta dall'SSN.

## IL CONTRIBUTO ESSENZIALE DEGLI INFERMIERI

- 2 Cautela con gli antipsicotici nell'Alzheimer
- 4 I rischi epatici della fitoterapia
- 6 Decongestionanti nasali da evitare nei bambini
- 8 I dati italiani sulle reazioni avverse da vaccini

### 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


## Antipsicotici atipici con cautela nell'Alzheimer

**OBIETTIVI** Considerato l'ampio uso degli antipsicotici atipici nel trattamento della psicosi e dell'aggressività nei soggetti con demenza di Alzheimer, i ricercatori hanno voluto analizzare l'efficienza di questi farmaci esaminando sia l'efficacia sia la sicurezza della terapia.

**METODI** È stato disegnato uno studio controllato e randomizzato multicentrico statunitense in doppio cieco che ha arruolato 421 pazienti con Alzheimer suddivisi in 4 gruppi di trattamento: olanzapina (in media 5,5 mg al giorno), quetiapina (in media 56,5 mg al giorno), risperidone (in media 1 mg al giorno) e placebo. Il follow up è durato 36 settimane, al termine delle quali è stato valutato il tempo trascorso tra inizio della terapia e sua interruzione per mancata efficacia o per effetti avversi, e il miglioramento dei sintomi valutati sulla scala CGIC (Clinical Global Impression of Change) a 12 settimane.

**RISULTATI** Globalmente circa l'80% dei pazienti ha interrotto la terapia, con una differenza però tra placebo e gruppi di trattamento. Nel caso del placebo il motivo dell'interruzione era soprattutto la mancata efficacia nel controllo dei sintomi, nel caso dei farmaci attivi, invece, responsabili erano soprattutto i frequenti e rilevanti effetti avversi. In particolare hanno dovuto interrompere la terapia a causa degli effetti indesiderati il 24% dei soggetti trattati con olanzapina, il 16% di quelli che prendevano quetiapina e il 18% di quelli in terapia con risperidone, contro un 5% di quelli del gruppo placebo ( $p=0,009$ ). Non sono emerse invece differenze significative tra gruppi attivi e gruppo di controllo per quanto riguarda il punteggio alla scala di valutazione dei sintomi, con un miglioramento dovuto ai farmaci che però non raggiungeva mai la significatività statistica.

**COMMENTO** L'uso attualmente diffuso degli antipsicotici atipici in caso di aggressività e agitazione in corso di demenza di Alzheimer non è giustificato. In particolare gli effetti avversi controbilanciano i possibili effetti positivi e inducono a privilegiare l'uso di metodi non farmacologici. Il ricorso a questi farmaci deve essere limitato e discusso da caso a caso.

 Schneider S, Tariot PN, et al. Effectiveness of atypical drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 1525-38.

## Parkinson: valvole a rischio con

**OBIETTIVI** Valutare la prevalenza e la gravità delle malattie valvolari cardiache associate all'uso di farmaci dopamino agonisti, in particolare dei derivati ergotaminici (pergolide e cabergolina) e non ergotaminici (pramipexolo e ropinirolo), in corso di malattia di Parkinson.

**METODI** Lo studio prospettico di coorte è stato realizzato tra gennaio e giugno 2005 presso gli Istituti clinici di perfezionamento di Milano su un campione di 155 pazienti consecutivi trattati con dopamino agonisti per il Parkinson (64 pazienti con pergolide; 49 con cabergolina e 42 in terapia con agonisti dopaminergici non derivati dell'ergotamina) e 90 soggetti di controllo. Per valutare la funzione delle valvole cardiache è stato misurato il rigurgito secondo le raccomandazioni del-


## Reazioni avverse epatiche made in Italy

**OBIETTIVI** Poiché le reazioni avverse da farmaci che coinvolgono il fegato possono essere particolarmente gravi e preoccupanti lo studio si è posto l'obiettivo di valutare la diffusione dei danni epatici da farmaco segnalati in sei regioni italiane.

**METODI** 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. Le reazioni avverse sono state classificate come "certe", "probabili" o "possibili" secondo il metodo di causalità della WHO Adverse Reaction Terminology. L'associazione tra danno epatico e farmaco sospetto è stata valutata utilizzando il metodo "caso/non caso", per il quale casi erano tutte le segnalazioni di reazioni avverse da farmaco a livello epatico e non casi tutte le segnalazioni di reazioni avverse diverse da quelle in studio, calcolando i relativi odds ratio.

**RISULTATI** Nel periodo considerato erano presenti nel database 35.767 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaci. Di queste 11.829 sono state escluse perché erano o non classificabili o improbabili da un punto di vista del giudizio di causalità. L'analisi è stata quindi condotta su 23.938 schede, di cui 1.069 riguardavano reazioni avverse da farmaco a livello epatico (casi) e le rimanenti 22.869 erano assegnate ai non-casi. Nei casi erano più frequenti le reazioni avverse gravi: 74% rispetto al 40% nel database globale. L'analisi del tipo di farmaco correlato alla reazione avversa ha fatto emergere che le classi di farmaci con il più alto numero di casi sono le statine (odds ratio 2,9, limiti di confidenza al 95% da 2,4 a 3,5), gli antiaggreganti piastrinici (odds ratio 3,5, limiti di confidenza da 2,6 a 4,6), i farmaci antinfiammatori non steroidei (odds ratio 2,9, limiti di confidenza al 95% da 2,1 a 3,9) e i macrolidi (odds ratio 1,7, limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 2,3).

**COMMENTO** 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.

 Motola D, Vargiu A, et al. Hepatic adverse drug reaction: a case/non-case study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:73-9.


## i derivati dell'ergotamina

L'American Society of Echocardiography e analizzata la rigidità dei lembi valvolari, con parametri indiretti, indici di un'eventuale fibrosi.

**RISULTATI** All'analisi dei dati riguardanti tutte le valvole cardiache è stata segnalata la maggior frequenza di un rigurgito clinicamente rilevante (da moderato a grave, di grado 3 e 4) nei pazienti che assumevano pergolide (23,4%) o cabergolina (28,6%) rispetto a quelli trattati con agonisti dopaminergici non ergotaminici (0%) o a quelli del gruppo di controllo (5,6%). Il rischio relativo di rigurgito da moderato a grave nel gruppo trattato con pergolide era 6,3 per la mitrale ( $p=0,008$ ), 4,2 per la valvola aortica ( $p=0,01$ ) e 5,6 per la tricuspide ( $p=0,16$ ), mentre per la cabergolina era rispettivamente 4,6 ( $p=0,09$ ), 7,3 ( $P<0,001$ ) e 5,5

( $P=0,12$ ). Inoltre nei soggetti trattati con derivati dell'ergotamina si avevano segni indiretti di fibrosi dei lembi valvolari, tanto più accentuati quanto più grave era il rigurgito.

**COMMENTO** Nella scelta della terapia da adottare in caso di malattia di Parkinson occorre valutare non solo l'efficacia dei farmaci dopamino agonisti ma anche la loro sicurezza. In particolare di fronte a un paziente con problemi cardiovascolari bisogna considerare l'aumentato rischio di malattia valvolare cardiaca che può incidere sulla prognosi se si vogliono utilizzare i derivati ergotaminici che favoriscono la fibrosi dei lembi valvolari.

 Zanettini R, Antonini A, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.

## I chiaroscuri del drotrecogin

**OBIETTIVI** Valutare l'efficacia e la sicurezza del drotrecogin alfa attivato in caso di sepsi grave e shock settico. Il farmaco è stato autorizzato all'uso nel 2002 dall'EMA "in circostanze eccezionali" ed è stato introdotto in Italia nel 2003 con la limitazione d'uso in unità di terapia intensiva e all'interno di uno studio di farmacovigilanza.

**METODI** Sono stati analizzati i dati raccolti dal 2003 al 2006 dal GIVI (Gruppo italiano per la valutazione degli interventi in terapia intensiva) sul territorio italiano all'interno di un progetto di monitoraggio del farmaco finanziato dall'AIFA. Lo studio prospettico con un gruppo di controllo parallelo non randomizzato, costituito dai pazienti con analoghe condizioni cliniche ma non trattati con il farmaco, ha confrontato la mortalità globale e l'incidenza di emorragia nei due gruppi. Lo studio ha reclutato il 79,3% dei pazienti trattati in Italia con drotrecogin nei quattro anni esaminati.

**RISULTATI** In totale sono stati trattati con drotrecogin 661 pazienti. Il farmaco è stato spesso usato *off-label*, perché somministrato più tardi (oltre 48 ore dallo shock) rispetto a quanto indicato dalle raccomandazioni. Si sono osservati fenomeni emorragici nel 10,9% dei pazienti trattati. In questo sottogruppo di pazienti la mortalità in terapia intensiva è risultata più alta che nei controlli: 57,5% rispetto a 44,9%

## I farmaci che più spesso portano al Pronto soccorso

**OBIETTIVI** Identificare quali sono i farmaci più spesso responsabili di un ricovero ospedaliero prevenibile dovuto a un farmaco, analizzandone le cause.

**METODI** È stata condotta da un gruppo di ricercatori di Nottingham, in Gran Bretagna, e Nijmegen, in Olanda, una revisione sistematica partendo da varie banche dati (Cochrane Library, Index UK, Medline eccetera). Sono stati selezionati, partendo da 122 studi rilevanti, 17 studi osservazionali prospettici che rispondevano ai criteri stabiliti per l'inclusione e nei quali erano riportati la percentuale di ricoveri ospedalieri farmaco-correlati prevenibili, i farmaci che erano in causa e i motivi possibili.


**RISULTATI** La mediana di ricoveri ospedalieri da farmaco prevenibili è risultata pari al 3,7% (intervallo da 1,4 a 15,4 nei 13 studi valutati). La maggioranza (51%) di questi ricoveri (nei 9 studi valutati) era dovuta a farmaci antiaggreganti (16%), diuretici (16%), antinfiammatori non steroidei (11%) e anticoagulanti (8%). Alla base stava nel 30,6% dei casi una non corretta prescrizione del farmaco, nel 33,3% dei casi una non adeguata aderenza alla terapia prescritta e nel 22,2% dei casi il mancato controllo nel tempo della terapia in atto.

**COMMENTO** Quattro gruppi di farmaci (antiaggreganti, diuretici, antinfiammatori e anticoagulanti) sono responsabili di oltre la metà dei ricoveri ospedalieri farmaco-correlati prevenibili. Concentrando gli interventi preventivi su questi farmaci si può ridurre notevolmente il numero di ricoveri ospedalieri dovuti a una cattiva prescrizione, a una non buona aderenza alle indicazioni d'uso dei farmaci e al mancato controllo delle terapie prescritte.

 Howard RL, Avery AJ, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136-47.

( $p=0,041$ ). La mortalità globale è stata invece inferiore nei pazienti trattati con drotrecogin (46,4% vs 54,9%,  $p=0,0004$ ), ma tale dato veniva addirittura a ribaltarsi nei soggetti sottoposti a un intervento chirurgico programmato (aumento della mortalità con drotrecogin, con odds ratio di 2,79).

**COMMENTO** La popolazione di pazienti che si può giovare del drotrecogin non è definita, inoltre tale trattamento può essere pericoloso in alcuni sottogruppi e la sua efficacia globale attende ancora di essere accertata con ulteriori studi.

 Bertolini G, Rossi C, et al. Use of drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* online 2007; DOI 10.1007/s00134-007-0554-x.

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 Mauro Venegoni

# Una preoccupante

## La storia

Maria, 41 anni, in sovrappeso, senza storia di abuso di alcol o fumo, asmatica nota, in terapia da cinque anni con montelukast cominciò ad avere un fastidioso malessere caratterizzato da epigastralgie e modica diarrea. Pensando a un episodio simil influenzale si mise a letto per qualche giorno finché un mattino notò la comparsa di ittero.

Il medico di famiglia sospettò l'insorgenza di un'epatite virale e consigliò il ricovero ospedaliero, per cui la donna andò al Pronto soccorso e venne ricoverata.

All'ingresso in ospedale i valori di transaminasi (AST 1.132 UI/l ALT 1.543 UI/l), di bilirubina e di fosfatasi alcalina erano in effetti elevati, ma tutti i marcatori virali per l'epatite A, B e C erano negativi. Durante il ricovero gli indicatori della funzionalità epatica peggiorarono notevolmente; comparve inoltre una iperamilasemia, segno del coinvolgimento pancreatico, e un'insufficienza renale. Allo stesso tempo si ebbero i segni di una rapida insufficienza epatica come la diminuzione delle proteine plasmatiche, il peggioramento dello stato coagulativo, con aumento marcato dell'INR, e la tendenza al coma epatico. La paziente venne trattata con plasma fresco congelato, glucosata e riposo.

Nel corso del ricovero per la comparsa di una insufficienza respiratoria la donna venne trasferita in rianimazione con ventilazione assistita. Per qualche giorno le condizioni rimasero critiche, poi gli indicatori della funzionalità epatica iniziarono a migliorare, tanto che la paziente fu dimessa dalla rianimazione.

Il quesito che si pose ai curanti, una volta risolta la fase critica era: che cosa ha causato l'epatopatia acuta della donna che aveva determinato un'evoluzione verso la sindrome epato-renale?

La negatività dei marcatori virali e dell'anamnesi rendevano assai improbabile un'eziologia infettiva: d'altra parte sembrava inusuale che l'inibitore dei leucotrieni potesse aver determinato l'epatopatia a così lunga distanza di tempo dall'inizio della terapia.

## UNA MISTERIOSA EPATOPATIA

La paziente aveva affermato, all'ingresso in reparto, di non aver assunto altri farmaci, nemmeno occasionalmente: interrogata nuovamente, confermò quanto detto in precedenza ma aggiunse, con una certa riluttanza, che da qualche tempo per calare di peso aveva assunto per una settimana, fino a sette giorni prima del ricovero, due integratori, Kalo Rapido Notte® e Top Line®. Questi due prodotti sono composti da vari fitofarmaci, aminoacidi e metalli pesanti.

## Che cosa dice la letteratura

Partendo da questa informazione i medici hanno setacciato la letteratura scientifica per raccogliere dati al riguardo, ovviamente dopo aver analizzato anche i dati relativi alla possibile associazione tra montelukast e comparsa di epatopatia. Ecco i risultati della ricerca:

### MONTELUKAST

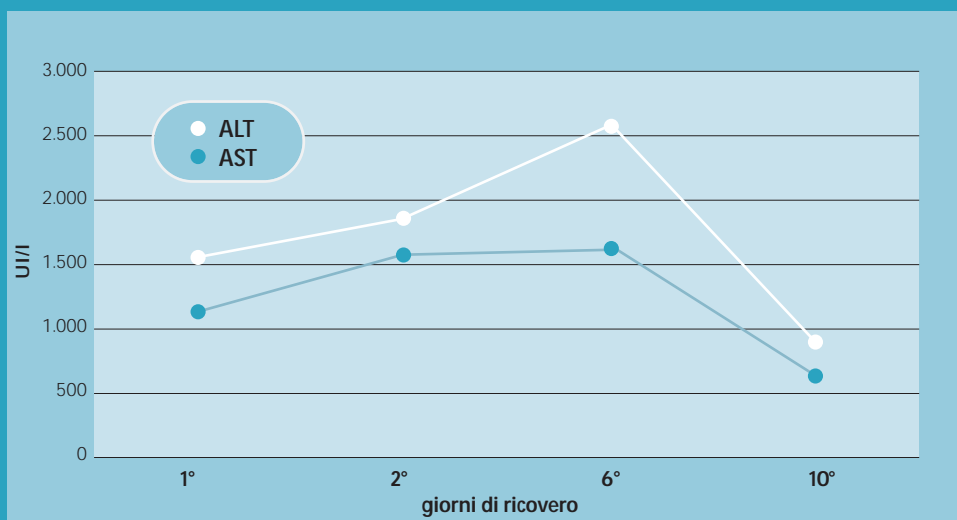
Dalla letteratura medico-scientifica è noto che i farmaci che inibiscono la produzione di leucotrieni (zileuton, zafirlukast, montelukast e pranlukast) possono provocare lesioni epatiche. Gli studi pre *marketing* condotti su questo gruppo di farmaci hanno dimostrato il possibile incremento dei valori dei test di funzionalità epatica fino a 2-3 volte il normale. Per il montelukast sono stati riportati in studi post *marketing* incrementi degli enzimi epatici non statisticamente significativi rispetto al placebo. Sono stati invece riportati 8 casi di reazioni epatotossiche da zafirlukast e addirittura un'insufficienza epatica grave che ha richiesto il trapianto di fegato.<sup>1</sup>

### INTEGRATORI USATI DALLA DONNA

I componenti dei due integratori sono i seguenti: Top Line®: *Garcinia cambogia*, *Gymnema silvestris*, *bacello di fagiolo*, *Citrus aurantium*, *cromo* e *aminoacidi*; Kalo Rapido Notte®: *Betulla alba*, *Magnolia*, *Citrus aurantium*, *Bambù*, *acido ialuronico* e *aminoacidi*.

### MAGNOLIA

*Magnolia officinalis* in base alla più recente bibliografia



L'andamento delle transaminasi nel corso del ricovero.

# insufficienza epatica

non contiene sostanze tossiche o che possono interferire con i farmaci. Tuttavia si usa il termine generico Magnolia cinese per definire anche *Schizandra chinensis* che sperimentalmente ha dimostrato una qualche attività epatoprotettiva, ma il cui frutto contiene un'alta concentrazione di gomisine.<sup>1</sup> Queste ultime, che appartengono al gruppo dei lignani, sono capaci di inibire in modo significativo il citocromo CYP3A4, l'enzima che catalizza la sulfossidazione e la 21-idrossilazione del montelukast,<sup>3</sup> tra l'altro metabolizzato prevalentemente a livello epatico.<sup>4</sup>

## CITRUS AURANTIUM

I componenti più attivi dell'estratto ottenuto dal frutto di *Citrus aurantium* sono la sinefrina e l'octopamina, inoltre la buccia contiene limonene, esperidina, naringina, tangeretina, nobiletina e furanocumarine. La sinefrina ha ben noti effetti simpaticomimetici sull'apparato vascolare (anche dopo l'assunzione di una sola dose) e neurovascolare. La stretta correlazione chimica con l'efedrina, che è causa di numerose reazioni avverse anche di tipo epatotossico,<sup>2-4</sup> induce a considerare la sinefrina una sostanza ad alto rischio per possibili lesioni epatiche. *Citrus aurantium* come il pompelmo (*Citrus paradisi*) e il pomelo (*Citrus maximi*, un ibrido del bergamotto) contiene diversi flavonoidi in grado di alterare il metabolismo dei farmaci. In particolare il 6'-7' diidrossibergamottino e il bergaptene (una furanocumarina) sono inibitori del citocromo CYP3A4 e della p-glicoproteina.

## GARCINIA CAMBOGIA

L'estratto di *Garcinia cambogia* come risulta da diverse pubblicazioni sulla valutazione della sicurezza e tossicità della sostanza è considerato sicuro per il consumo umano. Gli unici eventi avversi si riferiscono a 2 casi di epatite acuta in pazienti che assumevano il preparato Hydroxycut® che contiene 12 principi diversi, tanto che – come gli autori stessi confermano nel proprio report – non è stato possibile individuare la sostanza che ha causato la reazione epatotossica.<sup>4</sup> In realtà, anche se non è citato nell'articolo in questione, il preparato contiene cromo che è invece una sostanza epatotossica nota.<sup>5</sup>

## LA TOSSICITÀ DELLE ERBE

## Il commento

Dall'esame del caso clinico e della letteratura scientifica si possono avanzare due ipotesi per spiegare l'episodio di insufficienza epatica grave sofferto dalla paziente:

- interferenza dei componenti di *Citrus aurantium* (presenti in entrambi gli integratori) o della Magnolia nel metabolismo del montelukast per inibizione del citocromo CYP3A4 e CYP3A2 con conseguente aumento della epatotossicità del farmaco stesso;
- tossicità diretta della sinefrina (estratto di *Citrus aurantium*) assunta in dose eccessiva perché presente in entrambi gli integratori, per analogia con l'efedrina la cui epatotossicità diretta è ben descritta in letteratura.

Questo caso, che lascia ancora aperte almeno due ipotesi diagnostiche, deve porre in guardia sull'uso dei fitofarmaci senza controlli. Le statistiche e i dati di vendita mettono in luce che il mercato degli integratori e dei fitofarmaci è in rapida crescita. Queste sostanze vengono acquistate quasi

sempre per decisione personale dei pazienti, su consiglio di amici, erboristi o riviste non specializzate. I medici non ne sono a conoscenza e spesso c'è una naturale ritrosia dei pazienti nel riferire queste abitudini. È quindi assolutamente obbligatorio che il medico chieda espressamente, nell'anamnesi farmacologica, l'uso di integratori e fitofarmaci, insistendo nelle domande e facendo comprendere al paziente l'importanza di tali informazioni.

Il problema dell'interazione tra farmaci e integratori è importante e i medici devono conoscere i rischi derivanti da queste interazioni.

## Per saperne di più

1. Goldstein MF. Montelukast-induced hepatitis. *Ann Int Med* 2004;40:586.
2. Estes JD. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003;138:852-8.
3. Neff GW. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing Ma Huang or usnic acid. *J Hepatol* 2004;41:1062-4.
4. Stevens T. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement hydroxycut. *Ann Intern Med* 2005;142:477-8.
5. Lanca S. Chromium-induced toxic hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002;13:518-20.

## Raccomandazioni dell'AIFA: decongestionanti nasali

L'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA ha ricevuto alcune segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi verificatesi a seguito dell'uso dei decongestionanti nasali a uso topico in bambini molto piccoli, di età inferiore a un anno.

Le reazioni segnalate sono state principalmente a carico dell'apparato respiratorio (dispnea, edema faringeo), cutaneo (eruzioni cutanee, eritema) e neurologico (contrazioni muscolari, ipotonia-iporesponsività).

Si fa presente che le specialità medicinali, sospettate di aver causato le reazioni segnalate:

- non sono farmaci salvavita;
- contengono principi attivi potenzialmente pericolosi per i neonati e per i lattanti;
- sono controindicati nei primi tre anni di vita;
- riportano nella scheda tecnica infor-

mazioni in merito ai rischi di depressione respiratoria nei bambini in caso di sovradosaggio.

Numericamente le segnalazioni ricevute sono poche ma considerato il fenomeno dell'*under reporting* (cioè la mancanza di segnalazioni delle reazioni avverse, ndr) la scarsa numerosità non costituisce una garanzia di sicurezza. Rimane il fatto che l'utilizzo dei decongestionanti nasali a uso topico in fasce di età controindicate, oltretutto per disturbi minori, espone a rischi potenzialmente gravi e non giustificabili i bambini molto piccoli.

Contestualmente a un'attenta revisione della valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'intera classe da parte della Sottocommissione di farmacovigilanza, attualmente in corso, il gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici dell'AIFA ritiene necessario richiamare l'attenzione dei medici e dei pediatri italiani

raccomandando loro quanto segue:

- i decongestionanti nasali a uso topico vanno prescritti nel rispetto delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in ogni singolo paziente;
- ai pediatri spetta il compito di informare/educare i genitori in merito al corretto uso dei farmaci, uso non sempre necessario specie per affezioni banali destinate il più delle volte ad autolimitarsi o che si possono risolvere con alternative a minor rischio.

Il Gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici dell'Agenzia italiana del farmaco raccomanda inoltre ai farmacisti di far sempre presenti i limiti e le controindicazioni d'uso al genitore che richiede un decongestionante nasale a uso topico per i bambini.

## Conoscere per prevenire

Si riassumono le più recenti Note informative importanti indirizzate ai medici italiani

### Mezzi di contrasto per risonanza magnetica contenenti gadolinio

Si segnalano nuove e importanti modifiche del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei mezzi di contrasto per risonanza magnetica contenenti gadolinio sul rischio di sviluppare una fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), nota anche come dermatopatia nefrogenica fibrosante (NFD), in pazienti con insufficienza renale grave (filtrato glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

[http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=&area\\_tematica=REGISTRAZIONE\\_FARMACO&section\\_code=AIFA\\_RF\\_ATTUALITA&entity\\_id=111.42340.1171449591543](http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=&area_tematica=REGISTRAZIONE_FARMACO&section_code=AIFA_RF_ATTUALITA&entity_id=111.42340.1171449591543)

### Kenacort® sospensione iniettabile a base di triamcinolone acetone

Sono stati segnalati casi di endoftalmite, infiammazione oculare, aumento della pressione intraoculare e disturbi della vista, inclusa la perdita della vista, in pazienti sottoposti a somministrazione intraoculare (intravitreale) di Kenacort sospensione iniettabile.

La somministrazione intraoculare non è una via di somministrazione approvata di Kenacort sospensione iniettabile che è autorizzato esclusivamente per l'uso intramuscolare e intrarticolare.

### Farmaci dopamino agonisti

Da un'analisi delle segnalazioni spontanee e della letteratura, il comitato che si occupa della valutazione delle reazioni avverse nell'Unione europea (EU Pharmacovigilance Working Party) ha evidenziato come

la sindrome patologica del gioco d'azzardo, l'aumento della libido e l'ipersessualità siano un effetto di classe associato ai farmaci dopamino agonisti indicati per il trattamento della sindrome di Parkinson, della sindrome delle gambe senza riposo e dei disturbi endocrini.

Tali comportamenti indesiderati si sono verificati specialmente ad alti dosaggi e generalmente si sono rivelati reversibili con la riduzione o l'interruzione del trattamento. I medici devono avvertire i pazienti e i loro familiari della possibilità del manifestarsi di comportamenti inusuali.

[http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=&area\\_tematica=REGISTRAZIONE\\_FARMACO&section\\_code=AIFA\\_RF\\_ATTUALITA&entity\\_id=111.71733.1172488831182](http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=&area_tematica=REGISTRAZIONE_FARMACO&section_code=AIFA_RF_ATTUALITA&entity_id=111.71733.1172488831182)

### Raptiva® (efalizumab)

Casi di poliradiculoneuropatia infiammatoria sono stati osservati durante la sorveglianza post marketing in pazienti che hanno assunto Raptiva. I pazienti sono guariti dopo l'interruzione del farmaco. Pertanto il trattamento deve essere interrotto in caso di diagnosi di poliradiculoneuropatia infiammatoria. È stato aggiornato il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Raptiva (efalizumab) è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a grave che non rispondono, o per i quali vi è una controindicazione, o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche che includono ciclosporina, metotressato e PUVA.

## Sovradosaggio di paracetamolo nei bambini

**SEGNALE: SONO SEMPRE PIÙ FREQUENTI LE INTOSSICAZIONI DA PARACETAMOLO NEI PICCOLI SOTTO I 5 ANNI DI ETÀ CON POSSIBILI GRAVI CONSEGUENZE SULLA FUNZIONALITÀ EPATICA**

### PERCHÉ ACCADE

Il paracetamolo è un antipiretico usato in medicina dal 1893. Rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale, viene metabolizzato nel fegato con formazione anche di metaboliti molto epatotossici che normalmente vengono inattivati. Quando l'eccesso di questi metaboliti supera la capacità di inattivazione da parte del fegato, si ha un danno epatico, una vera e propria necrosi epatocellulare che può evolversi fino a un esito fatale.

L'eccesso di metaboliti epatotossici è legato generalmente a un sovradosaggio di paracetamolo, tuttavia possono manifestarsi danni epatici anche con dosi terapeutiche in presenza di condizioni che riducano le capacità di metabolizzazione del fegato, specie nei soggetti anziani, nei pazienti con una malattia epatica, in caso di alcolismo cronico, di denutrizione cronica e nei pazienti trattati con induttori enzimatici.<sup>1</sup>

### CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA E NEL MONDO

Un recente lavoro<sup>2</sup> (vedi anche *Reazioni 2007;1:3*) riporta che annualmente negli Stati Uniti ci sono 112.000 chiamate ai centri antiveleni, 56.000 accessi al Pronto soccorso, 26.000 ospedalizzazioni e 450 morti associate ad overdose da paracetamolo, molte di queste esposizioni al sovradosaggio risultano non intenzionali (sono accidentali o dovute a errori).

L'uso di paracetamolo nei bambini è molto diffuso per le caratteristiche di efficacia e sicurezza del farmaco qualora venga somministrato secondo le modalità e le posologie autorizzate. Queste posologie vengono però superate con

relativa frequenza a causa di errori o in modo accidentale esponendo i bambini a un notevole rischio di epatotossicità. Anche perché spesso si danno ai bambini formulazioni per gli adulti: i dati del Toxic Exposure Surveillance System statunitense indicano che in almeno il 23% di 33.895 casi di sovradosaggio in bambini di età inferiore ai 6 anni era stata usata una formulazione per adulti.<sup>2</sup>

In Italia il fenomeno del sovradosaggio di paracetamolo nei bambini è stato segnalato dal Centro antiveleni di Milano già nel 2005 con uno studio<sup>3</sup> nel quale venivano riportati casi di assunzione di una errata posologia di Tachipirina® nella fascia di età tra 0 e 4 anni. Il medico del Centro ha consigliato un trattamento ospedaliero nel 25,6% dei casi e un trattamento extraospedaliero in un altro 25% di casi. Un nuovo messaggio di preoccupazione sull'argomento è pervenuto all'AIFA dallo stesso Centro antiveleni di Milano all'inizio di quest'anno dopo aver ricevuto in soli 3 giorni 17 chiamate di consulenza per esposizione a sovradosaggio di paracetamolo (in 13 casi per errore terapeutico) in bambini di età inferiore ai 5 anni.

Sporadiche segnalazioni di reazioni avverse gravi in bambini a seguito della somministrazione di paracetamolo (in monocomposizione) sono presenti anche nella Rete nazionale di farmacovigilanza, in particolare dal primo gennaio 2001 al 7 marzo 2007 si contano 29 segnalazioni di reazioni avverse gravi insorte dopo la somministrazione di paracetamolo in soggetti sotto i 18 anni di età: per lo più casi di importanti reazioni allergiche, 4 casi di sindrome di Stevens-Johnson, 2 di

sindrome di Lyell e 3 casi accertati di reazione avversa da sovradosaggio (vedi tabella).

### COME EVITARE IL SOVRADOSAGGIO

I casi di sovradosaggio possono dipendere da molte cause: scambio di confezioni (adulti/bambini), errore nel dosaggio pur utilizzando la confezione giusta, ripetizione ravvicinata delle dosi giuste, associazione con altri farmaci contenenti lo stesso principio attivo. Tutte queste cause sono prevedibili e quindi prevenibili; anche se non è previsto l'obbligo di prescrizione per molte specialità contenenti paracetamolo, gli operatori sanitari dovrebbero contribuire da parte loro a una riduzione dell'errore educando e consigliando il genitore a una corretta gestione del farmaco e prima ancora fornendo chiarimenti su: quando è necessario trattare la febbre, sulla necessità di tenere i farmaci fuori dalla portata dei bambini, di non superare mai le dosi consigliate e di non associare mai altri medicinali anche se di automedicazione senza avere consultato il medico.

L'AIFA, oltre a richiamare l'attenzione su una situazione grave ed evitabile, sta valutando diverse iniziative per aumentare la chiarezza e la disponibilità delle informazioni sui medicinali allo scopo di ridurre l'errore.

### Per saperne di più

1. Jalan R, Williams R, et al. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2007; 368:2195-6.
2. Nourjah P, Ahmad SR, et al. Estimates of acetaminophen (paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:398-405.
3. Anonimo. L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico (parte II). *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2005 (5-6): 209-18.

Data	Età	Sesso	Esito	Fonte	Reazione	Sovradosaggio
22/06/2002	3 mesi	F	Risoluzione completa	Specialista	Effetto epatotossico	1.500 mg die
08/08/2005	1 anno	F	Risoluzione completa	Medico ospedaliero	Epatite fulminante	1.000 mg die
31/10/2006	9 anni	F	Risoluzione completa	Pediatra di libera scelta	Mucosite, eritema maculare, sindrome di Stevens-Johnson, iperemia congiuntivale	2.000 mg die per via rettale

## Le segnalazioni di reazioni avverse da vaccini

A partire dal 2003 (data di entrata in vigore del nuovo modello unico di scheda di segnalazione) si è osservato un cambiamento quantitativo e qualitativo delle segnalazioni che ha riguardato tutti i vaccini. Nel grafico è riportato l'andamento delle segnalazioni dal 2003 al 2006 per data di insorgenza della reazione (i cui dati non sono ancora definitivi): nel 2004 è stato registrato un incremento sostanziale del numero delle segnalazioni di reazioni avverse da vaccini seguito da una tendenza in leggera flessione, che ha portato comunque a un numero di segnalazioni superiori al 2003.

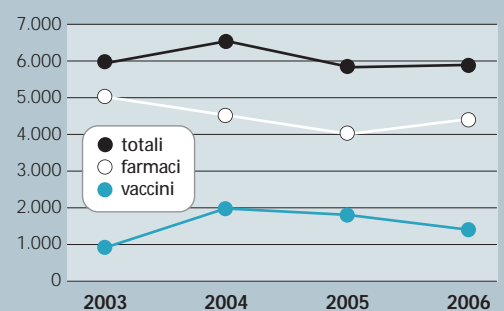
A fronte di un aumento nel numero assoluto di segnalazioni, occorre sottolineare che la percentuale di rea-

zioni avverse gravi si è mantenuta bassa (11-12% delle segnalazioni) nel corso degli anni.

Meritano un approfondimento i dati dell'anno appena concluso: le segnalazioni di reazioni avverse nel corso del 2006 sono state 1.500 e hanno riguardato nel 48,4% vaccini batterici, per il 40,4% vaccini virali e nel 23,6% vaccini batterici e virali in associazione (nel calcolo va tenuto presente che una stessa segnalazione può riguardare più vaccini somministrati contemporaneamente).

Nella tabella è riportata la gravità delle reazioni segnalate per le singole classi di vaccini.

### Numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno\*



\* dati aggiornati al 29 gennaio 2007

Per i vaccini antinfluenzali va precisato che il numero di segnalazioni pervenute è molto basso rispetto all'ampia esposizione (tasso di segnalazione complessivo pari a 0,9 per 100.000 dosi di vaccino vendute), con una quota

percentuale di reazioni gravi (26%) però più alta di quella degli altri vaccini. Si tratta comunque di casi molto rari, che spesso hanno solo una relazione temporale con la somministrazione del vaccino influenzale.

Complessivamente le reazioni segnalate riguardano patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione. L'ordine di frequenza delle reazioni varia con la tipologia di vaccino anche se in generale vengono segnalate al terzo posto (dopo reazioni sistemiche e reazioni locali) le reazioni a carico del sistema nervoso centrale.

In sintesi, i dati disponibili mostrano un quadro generalmente rassicurante, anche se la riduzione del numero di segnalazioni riscontrata nel 2006 deve richiamare l'attenzione sul rischio di un abbassamento del livello di guardia nella sorveglianza delle reazioni avverse da vaccini.

### Gravità delle reazioni avverse da vaccini, anno 2006

codice ATC	classe terapeutica	gravi	non gravi	non indicato
<b>vaccini batterici</b>				
J07AE	vaccini colerici	1	4	0
J07AG	vaccini Hemophilus influenzae di tipo B	0	1	0
J07AH	vaccini meningococcici	8	49	7
J07AJ	vaccini pertussici	18	315	15
J07AL	vaccini pneumococcici	24	138	12
J07AM	vaccini tetanici	5	142	6
J07AP	vaccini tifoidei	1	5	0
J07AX	altri vaccini batterici	0	4	0
<b>vaccini virali</b>				
J07BA	vaccini dell'encefalite	0	5	0
J07BB	vaccini influenzali	37	102	3
J07BC	vaccini epatitici	3	43	4
J07BD	vaccini morbilloso	43	287	13
J07BF	vaccini poliomielitici	2	15	2
J07BG	vaccini rabici	0	3	0
J07BK	vaccini varicellosi	4	39	5
J07BL	vaccini della febbre gialla	1	16	0
<b>vaccini a componente mista (batterica e virale)</b>				
J07C		47	288	19

REAZIONI bollettino di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 2 - aprile 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

#### Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto; Renato Bertini Malgarini, Cinzia Cubani, Paola Di Giulio, Fabio Firenzuoli, Carmela Macchiarlo, Guido Mangano, Adriana Ottavini, Paolo Porcelli, Francesca Renda, Luisa Spiani, Lorian Tartaglia

#### Segreteria di redazione:

Chiara Acquani

#### Grafica

Chiara Gatelli

#### Editore

Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

#### Stampa

GECA - Cesano Boscone (Milano)

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.