

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Il monitoraggio del vaccino pandemico

La pandemia influenzale da virus A/H1N1 ha rappresentato una sfida per il sistema di farmacovigilanza implicato nella sorveglianza della vaccinazione. La farmacovigilanza è stata coinvolta nella pandemia prima ancora dell'inizio della vaccinazione sia nell'iter autorizzativo dei vaccini sia sul fronte organizzativo del sistema nazionale in modo da renderlo adeguato e pronto alla sorveglianza della campagna vaccinale. In brevissimo tempo si è dovuto provvedere alla stesura di un piano nazionale di farmacovigilanza, alla sensibilizzazione e formazione degli operatori, a modificare la rete nazionale di farmacovigilanza, a predisporre modulistica e documenti di riferimento e, cosa ancora più rilevante, a cercare di rinforzare a tutti i livelli la collaborazione tra strutture di prevenzione e strutture di farmacovigilanza. Tutto questo è avvenuto freneticamente, mentre il picco dell'ondata pandemica anticipava il suo arrivo rispetto alle previsioni. Il sistema di farmacovigilanza ha risposto bene all'emergenza pandemica: il tasso di segnalazione per il vaccino al 24 gennaio 2010 era di 127 segnalazioni per 100.000 dosi di vaccino somministrato. Per la prima volta si è potuto disporre in tempo reale di un dato di esposizione e non solo di distribuzione: questa circostanza e il numero di segnalazioni non hanno precedenti in altre campagne vaccinali condotte in Italia. Le informazioni fornite sono state più complete e aggiornate più rapidamente. La maggiore attenzione al vaccino pandemico ha avuto un effetto di trascinarsi anche su altri vaccini con incremento delle segnalazioni per prodotti differenti. Sono state positive anche le esperienze della diffusione dei dati di vaccinazione e degli eventi avversi e la collaborazione dei centri regionali di farmacovigilanza con l'analisi settimanale dei segnali del vaccino pandemico. Un altro dato positivo da sottolineare è stata la collaborazione a livello europeo, con un livello mai raggiunto prima: le teleconferenze settimanali del PREG (Pandemic Risk Evaluation Group), in cui sono presenti gli esperti italiani, e il Pandemic Weekly Report, in cui per la prima volta sono stati resi noti i dati della banca dati di Eudravigilance.

Tutto perfetto quindi? No, non tutto ha funzionato come previsto: la possibilità di segnalare direttamente in rete è stata raccolta in minima parte la partecipazione dei centri regionali è stata disomogenea, spunto per una riflessione sulle criticità incontrate e sulla necessità di definire standard di riferimento.

La pandemia è stata dunque una opportunità di apprendimento e miglioramento per la sorveglianza degli eventi avversi dopo una vaccinazione.

Carmela Santuccio
AIFA

FARMACOVIGILANZA EFFICACE NELLA PANDEMIA

IN PRIMO PIANO

Sovradosaggio di paracetamolo

Negli scorsi mesi si sono verificati numerosi errori di dosaggio nella somministrazione di paracetamolo che hanno portato a modifiche del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del Foglio illustrativo. Nel mese di ottobre 2009 il Centro antiveleni dell'Ospedale Niguarda di Milano ha comunicato all'AIFA di aver ricevuto una segnalazione di sovradosaggio di paracetamolo in un bimbo di 2 anni (peso: 12 kg), al quale per errore erano stati somministrati in 18 ore 2,5 g di paracetamolo pari a 208 mg/kg. Nelle 24 ore precedenti erano inoltre stati somministrati circa 2 g di paracetamolo. Il bimbo ha sviluppato una grave epatite acuta con ricovero immediato. Con il tempo le condizioni cliniche sono migliorate. In seguito a questa segnalazione, che si aggiungeva ad altre 17, sono stati riesaminati gli stampati dei medicinali contenenti paracetamolo per verificare se le informazioni contenute fossero chiare, o se potessero indurre a errori di sovradosaggio.

A conclusione della valutazione l'AIFA ha ritenuto necessario aggiornare gli stampati dei medicinali contenenti paracetamolo da solo o in associazione per eliminare o modificare determinate informazioni che potevano indurre a un errore terapeutico (vedi *ReA online* n. 56, 21-01-2010).

È stato anche deciso di raccomandare di non somministrare il farmaco per più di 3 giorni senza consultare il medico (in precedenza erano riportati 10 giorni). È attualmente in corso l'implementazione di queste misure regolatorie sul Riassunto delle caratteristiche del prodotto e sul Foglio illustrativo di questi medicinali. È stata inoltre predisposta una *Nota informativa importante* per raccomandare di seguire scrupolosamente lo schema posologico.

Inoltre, poiché alcuni prodotti a base di paracetamolo hanno un regime di dispensazione OTC o SOP (senza obbligo di ricetta medica) si raccomanda ai pazienti di prestare attenzione a non assumere contemporaneamente 2 o più medicinali a base di paracetamolo per il trattamento di differenti condizioni patologiche per non rischiare il sovradosaggio.

Laura Sottosanti
AIFA

- 2 Gli errori con i farmaci nei bambini
- 4 Una caduta prevedibile
- 6 La didascalica vicenda del Tantum rosa®
- 8 Sempre di più le segnalazioni nel 2009

REAZIONI ONLINE

BASTA COLLEGARSI AL SITO WWW.AGENZIAFARMACO.IT E CLICCARE NELLA SEZIONE "ATTIVITÀ EDITORIALE" SU "REAZIONI ONLINE" PER AVERE A DISPOSIZIONE NOTIZIE SEMPRE AGGIORNATE DI FARMACOVIGILANZA

Continuare o interrompere l'acido acetilsalicilico a bassa dose?

OBIETTIVI Attualmente in caso di sanguinamento gastrico nei soggetti in trattamento con acido acetilsalicilico a basse dosi come prevenzione cardiovascolare secondaria si preferisce sospendere la terapia con l'antiaggregante e non riprenderla una volta risolto l'episodio acuto per non incorrere nel rischio di nuove emorragie gastriche. Alcuni gastroenterologi di Hong Kong si sono chiesti se veramente questa decisione sia basata su prove di fatto e se la ripresa della terapia antiaggregante non possa invece giovare ai pazienti.

METODI E' stato condotto uno studio controllato e randomizzato in doppio cieco nel quale 156 pazienti in terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi con un episodio di ulcera peptica sanguinante in corso sono stati sottoposti, dopo sospensione della terapia, all'emostasi endoscopica del sanguinamento in atto e trattati quindi con pantoprazolo in infusione per 72 ore e successivamente pantoprazolo per bocca. Agli uni veniva poi ripresa la somministrazione dell'antiaggregante, agli altri no. Si andava quindi a valutare la ricomparsa di sanguinamento a 30 giorni, come esito primario, e la mortalità globale e causa-specifica a 8 settimane, come esito secondario.

RISULTATI Dall'analisi, condotta secondo il principio dell'intenzione al trattamento, emergeva che nei soggetti che avevano ripreso l'acido acetilsalicilico la frequenza a 30 giorni di nuovo sanguinamento era molto maggiore (10,3% nel gruppo trattato rispetto a 5,4% nel gruppo placebo). Se però si valutava l'esito secondario si aveva una più bassa mortalità da tutte le cause nei soggetti trattati con acido acetilsalicilico rispetto al placebo (1,3% rispetto a 12,9%).

COMMENTO Lo studio ha il difetto di avere una bassa numerosità di pazienti osservati ma ha un buon disegno metodologico. I dati emersi dovranno pertanto essere confermati da studi successivi più ampi. Sulla base di quanto emerso occorre tener presente che a volte un effetto avverso di un farmaco può essere accettabile a fronte dei benefici che il farmaco stesso può conferire. Nel caso specifico l'interruzione della prevenzione cardiovascolare con acido acetilsalicilico riduce il rischio di nuovo sanguinamento ma aumenta la mortalità.

 Sung J, Lau J, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 2009;152:1-9.

Troppi errori con i farmaci nei bambini

OBIETTIVI La prescrizione di un farmaco in età pediatrica e la sua somministrazione sono passibili di errori che possono avere conseguenze importanti sul paziente. Un gruppo di farmacologi londinesi ha deciso di valutare quanto siano frequenti questi errori in ambito ospedaliero.

METODI Sono stati individuati 5 ospedali e un totale di 11 reparti medici o chirurgici per bambini. Gli errori sono stati suddivisi in due categorie: errori commessi all'atto della prescrizione del farmaco (medici) ed errori commessi all'atto della somministrazione (infermieri). Ogni errore è stato poi catalogato in base al tipo.

RISULTATI Per quanto riguarda gli errori compiuti dai medici sono state analizzate 2.955 prescrizioni fatte a 444 bambini ricoverati in ospedale nell'arco di 22 settimane. Sono così emersi 391 errori di prescrizione. Ciò significa che il 13,2% delle prescrizioni (limiti di confidenza dal 12,0% al 14,5%)

Sovradosaggio da midazolam

OBIETTIVI Ridurre il rischio di overdose da midazolam impiegato come premedicazione (a effetto sedativo) nei soggetti sottoposti a endoscopia. E' questo l'obiettivo che si è posto la National Patient Safety Agency (NPSA) britannica che già nel 2008 aveva dato indicazioni al riguardo.

METODI Dal 2004 al 2008 erano stati segnalati alla NPSA 498 casi di errori di dosaggio, con conseguenze a volte rilevanti per il paziente (3 decessi). La dose corretta è tra gli 0,5 e i 2,5 mg. Per evitare l'overdose l'NPSA consigliava di: usare formulazioni meno concentrate (1 mg/ml invece di 2 o 5 mg/ml) di usare flaconi più piccoli (da 2 ml o da 5 ml) di calcolare sempre la dose di volta in volta a seconda del paziente e di non combinare il farmaco con altri come gli oppioidi. A fine novembre 2009 l'NPSA ha condotto un'indagine per vedere se i consigli forniti nell'anno precedente erano stati seguiti.

RISULTATI Il 74% delle strutture sanitarie dichiarava di seguire le indicazioni date dall'NPSA e in effetti non sono stati più osservati casi di overdose a esito mortale e inoltre l'uso medio mensile delle confezioni ad alta concentrazione di midazolam si è ridotto del 22%, a fronte del raddoppio d'uso delle confezioni da 2 mg in 2 ml e della triplicazione d'uso di quelle da 5 mg in 5 ml.

COMMENTO L'esperienza condotta oltremarina è istruttiva e va tenuta presente nella pratica corrente perché anche in Italia il midazolam è disponibile sia ad alta sia a bassa concentrazione. Solo quest'ultima andrebbe usata per la premedicazione prima di un'endoscopia per evitare di incorrere in errori di sovradosaggio.

 Lamont T, Matthew L, et al. Avoiding midazolam overdose: summary of a safety report from the National Patient Safety Agency. *Brit Med J* 2009;339:b4459.

conteneva almeno un errore: nel 41,2% dei casi la prescrizione era incompleta, nel 24% venivano usate abbreviazioni che potevano indurre all'errore al momento della somministrazione, nell'11,3% dei casi era indicata una dose non corretta, nel 6,6% dei casi una frequenza di somministrazione non corretta, nel 3,6% dei casi la prescrizione era illeggibile.

I farmacologi hanno quindi analizzato il comportamento di 161 infermieri nella preparazione e somministrazione di 1.554 dosi di farmaco prescritte dal medico. In 429 casi (19,1% delle somministrazioni) era stato commesso un errore: nel 20,7% dei casi una preparazione non corretta, nel 19,8% dei casi una velocità non corretta di infusione del farmaco in vena, nel 18,7% un tempo sbagliato di somministrazione, nel 10% la mancata sorveglianza dell'assunzione del farmaco da parte del bambino, nel 9,3% dei casi la dose non corretta, nel 5,4% una tecnica non corretta di somministrazione.

COMMENTO Gli errori di prescrizione e somministrazione dei farmaci in età pediatrica sono frequenti, più di quanto ci si potrebbe attendere. Visto il particolare rischio dell'uso dei farmaci nei bambini è fondamentale formare medici e infermieri al riguardo in modo da ridurre il più possibile il rischio di errore, adottando anche sistemi di prescrizione informatizzati.

 Ghaleb M, Barber N, et al. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in pediatric inpatients. *Arch Dis Child* 2009;DOI:10.1136/adc.2009.158485.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SULLA NIMESULIDE

Al termine di una lunga revisione, la Commissione Europea ha confermato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio della nimesulide. Ha anche confermato le misure di minimizzazione del rischio proposte dal CHMP, ma ha raccomandato che per ridurre ulteriormente il rischio di danno epatico la prescrizione di nimesulide deve essere ristretta a trattamento di seconda linea per il dolore. E' stata emanata una Nota informativa importante, concordata tra Agenzia europea dei medicinali (EMA) e aziende produttrici, che può essere scaricata all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/allegati/nii_nimesulide_o8o22o1o.pdf

Per ridurre il rischio di danno epatico durante il trattamento con nimesulide per uso sistemico sono state introdotte nuove raccomandazioni terapeutiche sulla durata del trattamento, nuove controindicazioni e precauzioni d'uso:

- la nimesulide deve essere prescritta solo come trattamento di seconda linea dopo un'attenta valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente;
- la dose minima efficace di nimesulide deve essere usata per il minor tempo possibile e comunque per non più di 15 giorni;
- le confezioni non devono contenere più di 30 compresse o bustine;
- la nimesulide non deve essere usata concomitantemente ad altre sostanze epatotossiche
- la nimesulide non deve essere prescritta a pazienti affetti da alcolismo, a pazienti dipendenti da droghe o a pazienti con febbre e/o sintomi similinfluenzali;
- il trattamento con nimesulide deve essere interrotto nel caso in cui compaiano febbre e/o sintomi similinfluenzali.

L'associazione tra antipsicotici e iponatriemia

OBIETTIVI Nel 4% dei pazienti con schizofrenia si osserva la comparsa di una iponatriemia, considerata come una concentrazione sierica di sodio <136 mmol/l. Tale iponatriemia può associarsi come effetto avverso all'uso dei farmaci antipsicotici attraverso la ritenzione inappropriata di acqua e l'escrezione di sodio.

Alcuni ricercatori olandesi di Utrecht hanno analizzato la letteratura per stabilire la frequenza di questa condizione, a volte grave.

METODI E' stata condotta una revisione sistematica alla ricerca di studi che riferissero casi di iponatriemia in soggetti trattati con antipsicotici sia tipici sia atipici.

RISULTATI Non sono stati trovati studi controllati e randomizzati. Sono stati identificati invece 4 studi e 91 pubblicazioni contenenti singoli *case report* o serie di casi.

In totale sono stati raccolti 120 casi di iponatriemia, per lo più legati agli antipsicotici tipici, ma presenti anche con gli antipsicotici atipici di più recente uso. Non si sono osservate differenze nella comparsa dell'evento avverso in base al sesso. L'età media dei casi era 46 anni e nel 70% dei casi c'era una diagnosi di base di schizofrenia. Nella maggior parte dei pazienti era presente una polidipsia che di per sé, indipendentemente dalla terapia, può portare a una iponatriemia.

Nella classificazione dei casi rispetto a una scala di probabilità, nell'80% c'era una causalità possibile, nel 19% probabile e nell'1% una causalità improbabile.

L'analisi globale dei dati non ha trovato una correlazione tra dosaggio del farmaco somministrato e tempo di inizio o gravità dell'iponatriemia.

In circa la metà dei casi l'iponatriemia migliorava dopo l'interruzione della terapia con antipsicotici, nel

2% dei casi non si aveva alcun miglioramento e per i restanti non erano disponibili i dati di valutazione. Nel 7% dei casi l'iponatriemia è ricomparsa alla somministrazione dei farmaci antipsicotici.

COMMENTO La frequenza di iponatriemia nei pazienti trattati con antipsicotici è più alta di quanto si creda. L'iponatriemia, che in forma lieve dà solo nausea e malessere generale, se marcata può associarsi a importanti disturbi neurologici fino a letargia e confusione, delirio, agitazione, fino a convulsioni, coma e morte. E' pertanto importante riconoscere i sintomi di un'eventuale iponatriemia per provvedere al trattamento, considerando anche che la schizofrenia di per sé può associarsi a polidipsia con conseguente iponatriemia.

 Meulendijks D, Mannesse C, et al. Antipsychotic-induced hyponatraemia. *Drug Saf* 2010;101-14.

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.

di Stefania Scottò

Centro di Farmacovigilanza,
Regione Lombardia

Una caduta

La storia

Giuseppe è un marinaio in pensione di 85 anni, che si autodefinirebbe in ottima salute se non avesse una ostinata artrosi che lo affligge ormai da molti anni, tenuta sotto controllo con una associazione di codeina e paracetamolo presa 2 o 3 volte al giorno. In realtà dalla cartella sanitaria di Giuseppe risulta che è un soggetto iperteso, in trattamento da molti anni con betabloccanti (nebivololo) e che ha avuto dieci anni fa un brutto infarto che ha richiesto l'applicazione di due stent medicati, per cui assume una doppia terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico e clopidogrel.

Un paio di anni fa, durante una gita, Giuseppe cade riportando la frattura del femore. Operato e rientrato a casa è stato convinto dai figli a ritirarsi in una casa di riposo dove sarebbe stato assistito e aiutato nelle faccende quotidiane. Da un anno Giuseppe, forse in conseguenza dello stravolgimento delle sue abitudini di vita, ha cominciato a lamentare insonnia per cui gli è stato somministrato dal medico della struttura un ipnoinducente, brotizolam, 0,25 mg.

Durante il giorno però Giuseppe è apatico e confuso per cui viene valutato dallo specialista neurologo che diagnostica una depressione associata a una iniziale demenza senile. Viene quindi aggiunto in terapia anche escitalopram, al dosaggio di 10 mg al giorno.

Successivamente Giuseppe inciampa in una sedia e cade, fortunatamente senza riportare conseguenze. L'episodio non è stato preso in grande considerazione ed è stato ricondotto a una semplice distrazione dell'ex marinaio. Ieri però l'episodio si è ripetuto e questa volta Giuseppe ha battuto violentemente il capo, riportando un importante ematoma fronto parietale, che ha richiesto l'esecuzione di una TC encefalo in Pronto soccorso e il successivo ricovero in ospedale. Durante il ricovero è stata analizzata la possibile responsabilità nella caduta dei farmaci assunti.

LA CADUTA IN SE' GENERA NELL'ANZIANO INSICUREZZA

Che cosa dice la letteratura

Le cadute negli anziani e le complicanze cliniche che ne derivano rappresentano la quinta causa di morte nei paesi sviluppati.¹

Le conseguenze più gravi delle cadute sono le fratture e il trauma cranico, ma la caduta in sé genera nell'anziano insicurezza, che causa limitazione negli spostamenti e isolamento sociale, con la possibile insorgenza di depressione e la necessità di ricorrere, come nel caso di Giuseppe, all'assistenza in casa di riposo. Tutto questo è un aggravio di spesa non solo per il Sistema sanitario nazionale

(ricoveri, esami, cure specialistiche) ma anche per la famiglia.

Sono stati identificati diversi fattori di rischio per le cadute negli anziani tra cui vi sono l'indebolimento della funzione neuromuscolare (in seguito a ictus o a inattività

fisica causata da dolori artrosici), patologie neurologiche, come il Parkinson, ma anche ridotta capacità visiva, per esempio dovuta a cataratta.

Tra i fattori più importanti, spesso misconosciuti, ci sono i farmaci, anche se resta in dubbio quali siano direttamente implicati nel rischio aumentato di cadute negli anziani.² Così come la depressione, anche le patologie cardiache o l'ipertensione possono aumentare il rischio di cadute negli anziani; ma pure i farmaci usati per trattare queste patologie possono aumentarlo. Il rischio di cadute infatti aumenta con il numero di farmaci usati ed è noto che il numero di questi aumenta con l'età.

Inoltre molti farmaci hanno effetti collaterali che possono contribuire ad aumentare il rischio di caduta, come la sonnolenza, la riduzione dei riflessi posturali, i sintomi extrapiramidali e gli effetti miorilassanti.

Infine i cambiamenti del metabolismo dei farmaci legati all'invecchiamento possono aumentare la gravità di questi effetti avversi e tradursi in un aumentato rischio di cadute.³ Una recente metanalisi¹ ha analizzato la letteratura prodotta dal 1996 al 2007 sul tema delle cadute negli anziani, cercando di focalizzare l'attenzione sui farmaci che più fre-

Le classi di farmaci che più aumentano il rischio di caduta nell'anziano:

- antipertensivi
- diuretici
- betabloccanti
- sedativi e ipnotici
- neurolettici e antipsicotici
- antidepressivi
- benzodiazepine
- analgesici narcotici
- antinfiammatori non steroidei

accidentale?

quentemente possono indurre questo tipo di evento avverso.

Su 11.118 articoli ne sono stati selezionati 22, privilegiando i trial clinici controllati e randomizzati, gli studi caso-controllo, gli studi di coorte e gli studi trasversali che avevano come obiettivo identificare l'associazione tra le cadute nei soggetti con più di 60 anni e l'uso dei farmaci.

Sono state quindi identificate 9 classi di farmaci che sono considerate cofattori di rischio per le cadute negli anziani e che quindi andrebbero prescritte dai medici con attenzione: antipertensivi, diuretici, betabloccanti, sedativi e ipnotici, neurolettici e antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, analgesici narcotici, antinfiammatori non steroidei.

Il commento

Le cadute negli anziani sono classificate come una sindrome geriatrica e vi sono molti fattori di rischio e multiple concause che contribuiscono al verificarsi di tale evento. La capacità di camminare in modo sicuro dipende dalla coordinazione dei sensi, dal sistema nervoso centrale e periferico, dal sistema cardiopolmonare nonché da quello muscolo-scheletrico.² I farmaci costituiscono a loro volta un fattore di rischio estremamente complesso ma che deve essere sempre preso in considerazione di fronte alla caduta di un anziano.

Molti studi indicano che la riduzione del numero di farmaci assunti dal paziente anziano porta a una riduzione del rischio di cadute, ma questo non è sempre attuabile. La costante rivalutazione della terapia in atto e l'eliminazione di farmaci non più necessari o la riduzione del dosaggio di quelli indispensabili può però essere un buon punto di partenza. Oltre a questo tipo di intervento diventa fondamentale identificare quali siano gli altri fattori di rischio associati, intervenendo per correggerli. E' di fondamentale importanza

TRA I FATTORI DI RISCHIO PER LE CADUTE NELL'ANZIANO CI SONO I FARMACI

utilizzare strumenti o modelli di facile attuazione in ambito ambulatoriale, che consentano di monitorare o prevenire le cadute nella popolazione anziana. Sono infatti disponibili test per la valutazione dell'equilibrio e la deam-

bulazione in un soggetto anziano.⁴

L'identificazione dei problemi alla base delle cadute negli anziani permette quindi di intervenire su fronti diversi: per esempio la terapia fisica con l'aiuto di un fisioterapista può ripristinare un buon tono muscolare e una coordinazione dei movimenti,⁵ ma anche l'intervento di asportazione della cataratta può scongiurare le cadute dovute alle difficoltà visive.

Se il paziente vive in casa privata, può essere utile togliere i tappeti in cui potrebbe inciampare, ma pure insegnargli come rialzarsi in caso di caduta. Anche l'ausilio di un semplice bastone da passeggio può contribuire a dare sicurezza all'anziano, che sarà in grado così di riprendere a muoversi sia in casa sia fuori.²

Le strategie di prevenzione delle cadute sono molteplici, agiscono su più fronti e con l'ausilio di figure diverse ma possono essere un importante punto di partenza per migliorare la qualità della vita dei soggetti anziani, ridurre gli accessi al Pronto soccorso e quindi alleggerire l'impatto delle cadute negli anziani non solo sul singolo e sulla famiglia ma anche sulla società.

BIBLIOGRAFIA

1. Woolcott J, Richardson K, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
2. Tinetti M, Kumar C. The patient who falls. *JAMA* 2010;303:258-68.
3. Berdot S, Bertrand M, et al. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* 2009;9:30.
4. Ministero della Salute – PNIG 13 Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani, maggio 2009.
5. Gillespie L, Robertson M, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.

Amoxicillina più acido clavulanico e disturbi ematologici

COME SI È SCOPERTO

I primi casi riguardanti reazioni avverse ematologiche indotte da antibiotici betalattamici risalgono agli anni sessanta-settanta.¹ Successivamente sono stati pubblicati alcuni *case report* relativi a neutropenia, pancitopenia e altri disturbi ematologici insorti dopo la somministrazione di amoxicillina, da sola o in associazione ad acido clavulanico.²⁻³

I DATI SUCCESSIVI

Sono stati segnalati episodi di aumento del tempo di protrombina come conseguenza della somministrazione concomitante di amoxicillina più acido clavulanico e warfarin.⁴

Da uno studio epidemiologico è emerso che gli utilizzatori di antibiotici hanno un rischio relativo d'insorgenza di discrasie ematiche più elevato rispetto ai non utilizzatori (rischio relativo 4,4, limiti di confidenza al 95% da 2,6 a 7,5), con un aumento ulteriore nei pazienti trattati con più antibiotici appartenenti a classi farmacologiche diverse (rischio relativo 29,1, limiti di confidenza al 95% da 9,1 a 92,8).⁵ Le penicilline hanno un rischio statisticamente significativo (rischio relativo 3,1 limiti di confidenza al 95% da 1,4 a 7,0), ma comunque inferiore a quello individuato per le cefalosporine (rischio relativo 13,8, limiti di confidenza al 95% da 3,6 a 52,6).

PERCHÉ ACCADE

Come ben documentato per l'insorgenza di anemia emolitica e citopenie, la maggior parte degli effetti ematologici indotti dalle aminopenicilline sono ritenuti espressione di un meccanismo immuno-mediato.¹ Il farmaco potrebbe agire come aptene o interferire sul sistema immunitario mediante la produzione di anticorpi anti penicillina o autoanticorpi.

Le penicilline hanno una limitata tossicità intrinseca che si manifesta con depressione del midollo osseo e granulocitopenia.

È stato ipotizzato che i difetti dell'emostasi indotti da alcune penicilline potrebbero derivare da un'alterazione dell'aggregazione piastrinica conseguente a un'interferenza sul legame degli agenti aggreganti con i recettori piastrinici.⁶

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Dall'analisi dei dati nazionali di farmacovigilanza sono state riscontrate 38 segnalazioni di reazioni avverse ema-

Il farmaco e l'evento avverso

Amoxicillina più acido clavulanico è un'associazione antibatterica in commercio in Europa dal 1981. La combinazione con l'acido clavulanico estende l'attività dell'amoxicillina a microrganismi produttori di betalattamasi, rendendolo un farmaco adeguato anche per il trattamento di infezioni causate da *Hemophilus influenzae* e da alcuni batteri Gram negativi anaerobi. Viene comunemente utilizzato per il trattamento di un'ampia gamma di infezioni batteriche sostenute da germi sensibili, incluse quelle a carico di alte e basse vie respiratorie, apparato genitourinario e cute.

Come con altri antibiotici betalattamici, raramente sono state osservate reazioni avverse ematologiche, quali leucopenia reversibile (comprese neutropenia e agranulocitosi), trombocitopenia reversibile, anemia emolitica, porpora ed eosinofilia. Di rado sono stati segnalati prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina, soprattutto quando il farmaco veniva assunto insieme a una terapia anticoagulante.

tologiche associate ad amoxicillina più acido clavulanico, di cui 4 pervenute nel primo semestre del 2009. Il 52% delle schede (20) ha riguardato reazioni gravi, che si sono verificate soprattutto in pazienti anziani (18).

Le 38 segnalazioni includevano le seguenti reazioni avverse: porpora (14 eventi), neutropenia (5), leucopenia (4), trombocitopenia (4), agranulocitosi (3), pancitopenia (3), linfedema (2), porpora vascolare (2), petecchie (2), aplasia midollare (1), ematoma (1), sanguinamento gengivale (1), leucocitosi (1), linfadenopatia (1), porpora di Schonlein-Henoch (1). La percentuale di schede riguardanti eventi ematologici per amoxicillina più acido clavulanico è pari all'1,7% (38 schede su 2.261 totali) rispetto all'1,0% dell'amoxicillina da sola (19 su 1.805 totali). Effettuando un'analisi della disproporzionalità degli eventi segnalati per i due farmaci non emerge comunque una differenza significativa tra le percentuali di reazioni ematologiche (ROR 1,6, limiti di confidenza al 95% da 0,90 a 2,9).

COME COMPORTARSI

Queste reazioni sono di norma reversibili alla sospensione della terapia. Nei trattamenti prolungati sono raccomandabili controlli periodici della crasi ematica; in caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti si deve effettuare un monitoraggio adeguato del tempo di protrombina.

Paola Cutroneo

Centro di Farmacovigilanza, Regione Sicilia

BIBLIOGRAFIA

- Murphy M, Riordan T, et al. Demonstration of an immune-mediated mechanism of penicillin-induced neutropenia and thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1983;55:155-60.
- Desgrandchamps D, Schnyder C. Severe neutropenia in prolonged treatment with orally administered Augmentin® (amoxicillin/clavulanic acid). *Infection* 1987;15:260-1.
- Irvine A, Agnew A, et al. Amoxicillin induced pancytopenia. *Brit Med J* 1985;290:968-9.
- Davydov L, Yermolnik M, et al. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *Ann Pharmacother* 2003;37:367-70.
- Huerta C, Garcia Rodriguez L. Risk of clinical blood dyscrasia in a cohort of antibiotic users. *Pharmacotherapy* 2002;22:630-6.
- Fass R, Copelan E, et al. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *Infect Dis* 1987;155:1242-8.

Tantum rosa® ed errori terapeutici

COME SI È SCOPERTO

Nel mese di gennaio 2010 l'AIFA è stata informata dal Centro antiveleni (CAV) di Milano e da quello di Pavia che erano giunte numerose chiamate per un errore nell'uso di Tantum rosa®, medicinale contenente benzidamina cloridrato, autorizzato per la preparazione di soluzione cutanea per i genitali esterni. In particolare, i casi segnalati dal CAV di Milano nel periodo compreso tra il 7 dicembre e l'8 gennaio sono stati 33: 6 casi di errore terapeutico per somministrazione in luogo di altro farmaco (assunzione del medicinale per via orale in luogo di altri antinfiammatori) e 27 casi di errore nella via di somministrazione utilizzata (assunzione per via orale dopo diluizione della polvere in un bicchiere d'acqua). Le richieste di consulenza sono giunte da varie regioni, in 18 casi dal territorio e in 15 casi da ospedali (di queste, 12 da unità di Pronto soccorso). I soggetti coinvolti erano in tutti i casi, tranne uno, donne di età compresa tra i 14 e gli 89 anni. Tredici casi erano asintomatici, in 9 casi c'era un interessamento del sistema nervoso centrale (6 episodi di vertigine, 2 di allucinazioni, 1 di cefalea, 1 di sopore), in 1 caso tachicardia, in 15 casi disturbi gastroenterici (1 episodio di pirosi gastrica, 3 di nausea, 3 di vomito, 1 di diarrea) e infine in 10 casi disturbi dell'orofaringe (con 8 episodi di irritazione soggettiva e 3 di faringodinia). In 30 casi è stata consigliata la somministrazione di un protettore delle mucose, in 8 di un anti H2, e in 2 casi il

simeticone. La terapia è stata eseguita in 13 casi a domicilio, in 11 casi con indicazione di rinvio a domicilio, infine in 2 casi l'osservazione della paziente si è protratta per 12 ore. Dall'analisi dell'archivio del CAV di Milano è emerso che nell'anno 2007 e 2008 sono state richieste consulenze rispettivamente per 20 e 15 casi di intossicazione da Tantum rosa®, ma si è trattato quasi sempre di ingestione incongrua da parte di bambini. Anche il CAV di Pavia ha registrato, nel periodo 13 dicembre - 4 gennaio 13 casi di utilizzo incongruo, con assunzione per via orale anziché topica, con sintomi gastroenterici in 4 (vomito e parestesie del cavo orale) e neurologici in 4 (vertigini e allucinazioni). La sintomatologia si è risolta in tutti i casi nelle 18 ore, e tutti i casi, tranne 1, sono stati valutati in Pronto soccorso. In 3 casi è stato eseguito il ricovero per 1 notte. Le pazienti erano tutte donne (età 23-87 anni).

PERCHÉ ACCADE

Il drastico aumento di consultazioni per il Tantum rosa® in questi due CAV, come pure il numero di errori nella via di somministrazione rispetto a quelle degli anni precedenti, coincide con la modifica del regime di fornitura del farmaco da SOP a OTC, e più precisamente con l'avvio della campagna pubblicitaria sul prodotto (inizi di dicembre). In particolare la maggior parte dei pazienti ha affermato di non aver compreso che il prodotto dovesse essere utilizzato per via esterna.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 4 segnalazioni di sospetta reazione avversa al Tantum rosa®, insorte tra il 1993 e il 2008. In nessun caso si tratta di reazioni a seguito di utilizzo di un'errata via di somministrazione.

COME COMPORTRARSI

Il Tantum rosa® è ora un medicinale OTC, per cui il paziente può acquistarlo senza la prescrizione del medico. Talvolta però è il medico curante, lo specialista ginecologo o il farmacista a suggerire l'utilizzo dell'OTC. Ciò dimostra l'importanza delle indicazioni sull'uso corretto del farmaco da parte di medici e farmacisti, in particolare per i farmaci da banco (oltre che della pubblicità).

Maria Luisa Casini e Francesca Renda
AIFA

BIBLIOGRAFIA

1. Sweetman S (ed). Martindale: the complete drug reference. [online] London: Pharmaceutical Press <http://www.medicinescomplete.com> (accesso il 27/01/2010).
2. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia 11° ed, 2006.
3. Anand J, Glebocka M, et al. Recreational abuse with benzydamine hydrochloride (Tantum rosa). *Clin Toxicol* 2007;45:198-9.
4. Gómez-López L, Hernández-Rodríguez J, et al. Acute overdose due to benzydamine. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:471-3.

Aumentano le segnalazioni nel 2009

I dati sulle segnalazioni di reazioni avverse dello scorso anno sono confortanti: è continuata la tendenza in aumento (le segnalazioni sono due volte e mezza quelle del 2006) ed è anche migliorata la qualità delle segnalazioni, che sono più accurate e più ricche di informazioni.

Nel 2009 nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono state registrate 14.586 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci che corrispondono a un tasso di segnalazione di 268 per milione di abitanti. Questo è un ottimo risultato poiché è molto vicino a quello definito dall'Or-

ganizzazione mondiale della sanità come *gold standard* (300 segnalazioni per milione di abitanti) per un sistema di farmacovigilanza efficiente.

L'andamento temporale del tasso di segnalazione è in costante aumento con un incremento del 21% rispetto all'anno precedente (grafico 1 a pagina 8).

Le regioni con un tasso di segnalazione superiore al *gold standard* dell'OMS sono la Lombardia (594), la Toscana (438), il Molise (374), la Basilicata (334) e la Provincia Autonoma di Trento (307). Da sottolineare è l'ottimo risultato

GRAFICO 1 - ANDAMENTO TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONI

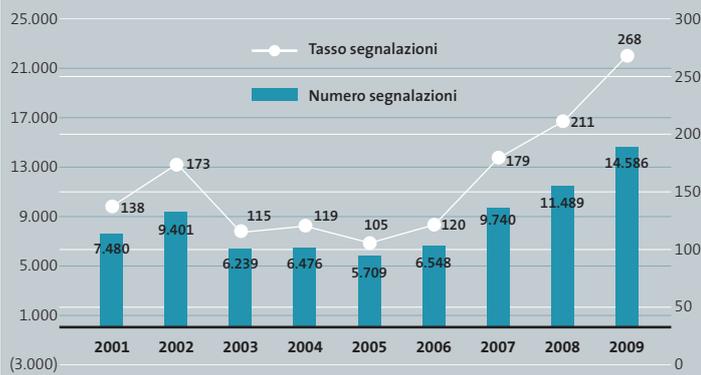


GRAFICO 3 - ANDAMENTO TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONI DA FARMACI E DA VACCINI

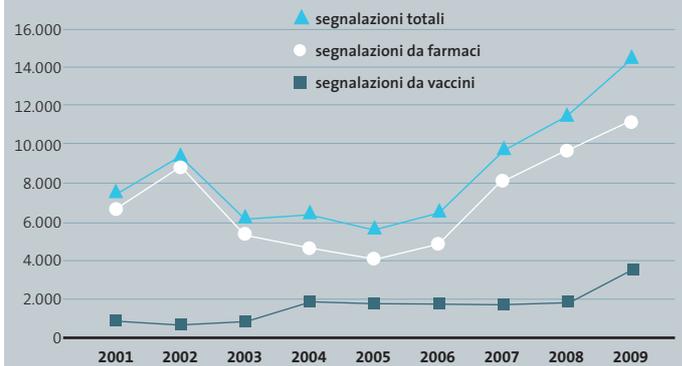
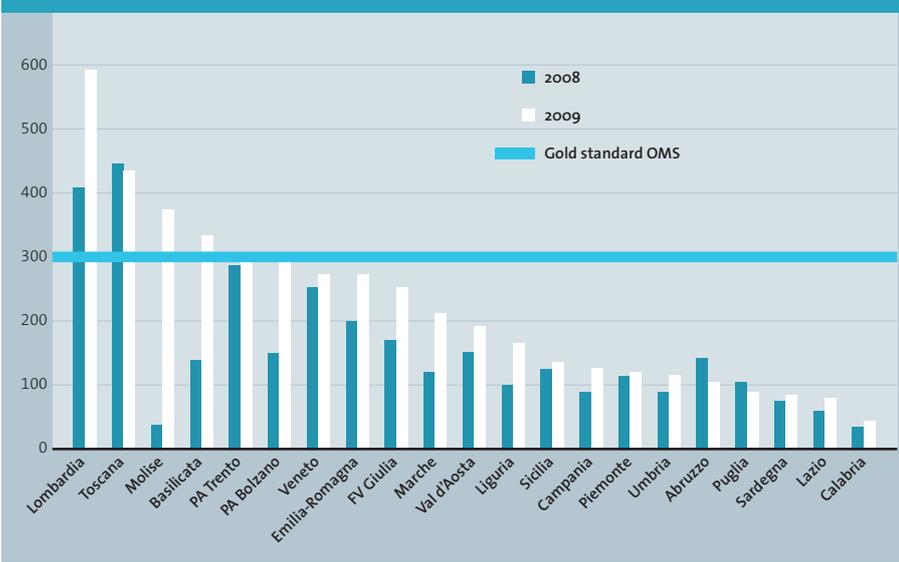


GRAFICO 2 - DISTRIBUZIONE REGIONALE DEL TASSO DI SEGNALAZIONE



raggiunto nel Molise dove il tasso di segnalazione per milione di abitanti è passato da 39 nel 2008 a 374 nel 2009 registrando quindi un aumento dell'854% (grafico 2). Anche in Basilicata si osserva un forte aumento del tasso di segnalazione (+142%) che nel 2008 era pari a 138 mentre nel 2009 a 334. Risultati più che soddisfacenti sono anche quelli registrati nella Provincia Autonoma di Bolzano (296), nel Veneto (275), in Emilia-Romagna (273) e nel Friuli-Venezia Giulia (251). Le uniche regioni in cui si osserva un

calo del tasso di segnalazione sono l'Abruzzo (-23%) e la Puglia (-17%).

Altro dato particolarmente interessante è che il 51% delle segnalazioni del 2009 proviene sostanzialmente da 2 regioni la Lombardia (le cui segnalazioni corrispondono al 39% del totale) e la Toscana che complessivamente rappresentano il 22% della popolazione italiana.

Complessivamente le reazioni segnalate riguardano soprattutto le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (21%), le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (17%), quelle gastrointestinali (12%) e quelle del sistema nervoso (11%). Il 27% di queste reazioni è stato considerato grave, il 71% non grave e per il 2% non è stato definito il livello di gravità.

Il 23% delle segnalazioni inserite nel 2009 è relativo a reazioni avverse correlate a

vaccini e il 28% di queste ultime corrisponde a segnalazioni di sospette reazioni al vaccino pandemico (grafico 3). Il 52% delle segnalazioni proviene dai medici ospedalieri, il 12% dai medici di medicina generale (che registrano un calo contrariamente alle altre figure professionali), il 12% dai farmacisti, il 10% dagli specialisti, il 4% dagli infermieri e il 2% dai pediatri.

Laura Sottosanti
AIFA

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 4 - numero 16 - febbraio 2010

Direttore responsabile: Guido Rasi

Comitato di redazione

Mauro Venegoni (Coordinatore Scientifico), Laura Sottosanti (Coordinatore AIFA), Fernanda Ferrazin, Immacolata Pagano, Carmela Santuccio, Pietro Folino Gallo, Ivan Pruni, Pietro Dri, Roberto Satolli

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito: Paola Cutroneo, Stefania Scotti, Maria Luisa Casini, Francesca Renda, Centro Antiveneni di Milano, Centro Antiveneni e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica di Pavia, Centri regionali di farmacovigilanza di Lombardia e Sicilia

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 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.