



# FOCUS



REGIONE DEL VENETO

## farmacovigilanza

► SETTEMBRE 2010 ◀

### Infermieri e farmacovigilanza

Paola Di Giulio, Università degli studi di Torino

**A**ntonio, 55 anni, si presenta in Pronto soccorso per cefalea, vertigini e acufeni. Riferisce di avere dalla mattina un mal di testa molto forte, che non aveva mai avuto. È iperteso da circa dieci anni ma non gli era mai capitato di avere valori di pressione così elevati: 210/110 mmHg. È in trattamento con un ACE inibitore e un diuretico (perindopril e idroclorotiazide). Ha una gastrite, trattata con un inibitore di pompa (lansoprazolo) e assume da qualche giorno un FANS (etoricoxib) per una periartrite di spalla.

Elena, 74 anni, è da cinque anni in trattamento con simvastatina per il colesterolo alto. È in discreta salute, con qualche acciacco legato all'età. Assume anche acido acetilsalicilico per la prevenzione cardiovascolare e bifosfonati per un'osteoporosi. Ha una forma di artrosi che le sta lentamente deformando i piedi e qualche volta le provoca dolore tanto da renderle difficile camminare. Da qualche mese ha dolori muscolari agli arti inferiori. È una donna forte, non ha mai parlato a nessuno di questo problema, attribuendolo all'età e alla sua artrosi.

Anita, 82 anni, ha ormai una demenza avanzata: è allettata da un anno e ha bisogno di essere sorvegliata, lavata, alimentata; non è più in grado di interagire. All'ingresso nella residenza sanitaria assistenziale (RSA) l'infermiera si fa consegnare dai parenti i medicinali che la donna sta assumendo: tra i numerosi farmaci in terapia ci sono i bifosfonati e la fluoxetina. I figli confermano che la terapia della mamma non è stata rivista né modificata da almeno tre anni.

I casi descritti sono piuttosto frequenti e, purtroppo, spesso non vengono riconosciuti perché manca il tempo, l'abitudine e l'attenzione a raccogliere una buona anamnesi farmacologica. In tutti e tre, infatti, non è stata riconosciuta una situazione legata a effetti avversi dei farmaci in terapia. Nel caso di Antonio, il problema è dovuto all'interazione dell'etoricoxib con l'ACE inibitore, che può portare a una

riduzione dell'effetto antipertensivo: se l'interazione non viene riconosciuta subito si rischia di modificare o potenziare inutilmente la terapia antipertensiva o di sottoporre il paziente a esami diagnostici inutili. Dato che molti pazienti assumono terapia antipertensiva e usano FANS, informare il paziente e riconoscere le interazioni più comuni dovrebbe far parte delle competenze di base di un infermiere.

Il dolore agli arti inferiori di Elena è stato invece provocato (ed è regredito alla sospensione del farmaco) dalla statina. Anche in questo caso il mancato riconoscimento della reazione avversa farebbe impostare una terapia antidolorifica con il possibile rischio di altri effetti collaterali. Soprattutto in una paziente in politerapia si deve sempre sospettare una possibile reazione avversa.

Anita, infine, è in una situazione molto frequente per un paziente anziano: spesso le terapie si accumulano e non vengono razionalizzate, per cui un trattamento una volta iniziato rimane in vigore per "inerzia" e la politerapia espone il paziente a un aumento del rischio di reazioni avverse.

Migliorare la conoscenza dei profili di sicurezza dei trattamenti (farmacologici e presidi) richiede il coinvolgimento sempre più integrato di tutte le figure che ruotano attorno al paziente: gli infermieri hanno numericamente e funzionalmente un ruolo di rilievo nella gestione del farmaco.<sup>1</sup> Ci sono però due ordini di problemi. Il primo è legato al fatto che la farmacovigilanza è riconosciuta come ambito quasi esclusivo di competenza medica: gli infermieri raccolgono i dati ma raramente partecipano alla loro valutazione e interpretazione, e ciò oltre che richiamare l'attenzione sui problemi ha anche importanti valenze formative. Il secondo dipende da un insegnamento della farmacologia generalmente tradizionale, centrato sui singoli farmaci piuttosto che sulle terapie e la loro gestione.

In Italia è stato formalmente riconosciuto il ruolo degli infermieri nelle attività di farmacovigilanza (Dlgs 95/03) e sono ampiamente riportati in letteratura esempi sulla fattibilità e utilità di coinvolgere gli infermieri.<sup>2-4</sup>

Una recente esperienza italiana,<sup>5</sup> 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 fanno farmacovigilanza. A partire dai problemi che attivavano l'attenzione è stato chiesto agli infermieri di identificarne le possibili cause e il livello di evitabilità. In sei giornate di osservazione sono stati segnalati nel-

>> segue a pagina 6

### Sommario

2 Fitoestrogeni da evitare nel cancro

3 Antidepressivi in gravidanza

4 Il ruolo attivo dei cittadini nella farmacovigilanza

5 Dispnea, edemi declivi e incremento ponderale

nel caso di Tiberio



## Fitoestrogeni e trattamenti ormonali: legami pericolosi

Il ricorso ai fitoestrogeni va evitato nelle donne con tumore della mammella e affette da deprivazione ormonale da ormonoterapia

**L**e donne con carcinoma della mammella positivo per i recettori degli estrogeni devono evitare di ricorrere ai fitoestrogeni nel tentativo di ridurre gli effetti da deprivazione ormonale causati dalla ormonoterapia in atto. Il 70% circa dei carcinomi della mammella esprime recettori per gli estrogeni. Questo dato è alla base della terapia adiuvante con farmaci che riducono la stimolazione di questi recettori quali il tamoxifene e derivati e gli inibitori delle aromatasi. L'ormonoterapia di per sé causa però numerosi effetti collaterali da deprivazione ormonale. I sintomi meno tollerati sono la secchezza delle mucose e la sindrome vasomotoria (le cosiddette vampate), oltre alle manifestazioni legate al lungo trattamento (artralgie, tipicamente causate dagli inibitori delle aromatasi, osteoporosi, ipertensione, alterazioni del metabolismo lipidico). Nelle donne in menopausa, è diventata popolare l'assunzione di integratori alimentari, contenenti principalmente derivati della soia o del trifoglio rosso, nell'ipotesi che abbiano un'azione di contrasto sui sintomi della menopau-

sa. Gli estratti di queste piante contengono infatti fitoestrogeni, e in particolare isoflavoni (genisteina, daidzeina e gliciteina dalla soia e biocanina A e formononetina dal trifoglio), sostanze che hanno una blanda azione sia estrogenica sia antiestrogenica. Queste caratteristiche hanno suggerito la loro indicazione anche alle donne in trattamento con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, suscitando allarme negli oncologi che ritengono tale pratica incongrua e rischiosa. Negli animali di laboratorio si è infatti dimostrato uno stimolo dose-dipendente da fitoestrogeni nella crescita di cellule tumorali umane della mammella estrogeno-sensibili (CMF-7).<sup>1</sup> In modelli analoghi risulta anche abrogata la prevenzione del tamoxifene alla crescita tumorale.<sup>2</sup> A seguito della diffusione di tale pratica sono stati condotti due studi per verificare l'efficacia di integratori a base di soia (90-150 mg/die di isoflavoni) in pazienti sintomatiche per deprivazione ormonale (vampate diurne e notturne).<sup>3,4</sup> Le pazienti, trattate per carcinoma della mammella e molte in trattamento con tamoxifene o raloxifene, sono state randomizzate in doppio cieco a ricevere il trattamento con isoflavoni o placebo. In nessuno dei due studi si sono rilevate differenze statisticamente significative nella sintomatologia, anche quando stratificate a ricevere tamoxifene. Per cui gli isoflavoni non sembrano ridurre la sinto-

matologia legata alla terapia ormonale e potrebbero invece avere un'attività di stimolo sulla crescita tumorale. Secondo alcuni lavori scientifici, le popolazioni asiatiche sarebbero meno esposte al rischio di carcinoma della mammella per l'elevata ingestione di derivati della soia: questa osservazione è di difficile interpretazione epidemiologica e non può essere trasferita alle popolazioni occidentali né ad altri effetti ormonali degli isoflavoni.<sup>5,6</sup> Tali sostanze, quindi, vanno utilizzate con molta cautela da parte delle donne con carcinoma della mammella e solo se con recettori ormonali negativi. I medici che hanno pazienti in trattamento con tamoxifene o inibitori delle aromatasi dovrebbero vigilare e sconsigliare l'uso di prodotti a elevato titolo di fitoestrogeni, anche perché molti degli integratori alimentari in commercio rimandano a siti Internet nei quali sono rivendicati effetti terapeutici non dimostrati, sostenuti con letteratura di parte o mal interpretata.

**Palozzo A.C., Faldi C., Zovato S.**  
Istituto Oncologico Veneto IRCCS

### Bibliografia

1. J Nutr 2001;131:2957-62.
2. Cancer Res 2005;65:879-86.
3. J Clin Oncol 2002;15:1449-55.
4. J Clin Oncol 2000;18:1068-74.
5. J Epidemiol 2010;20:83-9.
6. Nutr J 2008;7:17. **CDI** ■■■■

### Reazioni avverse: ripetita non iuvant Come evitare di ridare un farmaco sospetto

Partendo dalla descrizione di tre casi, un gruppo di ricercatori olandesi<sup>1</sup> propone l'utilizzo di un sistema elettronico che faccia scattare un allarme quando viene riprescritto un farmaco che ha già in passato causato un danno.

Il primo caso riguarda una donna di 53 anni con una storia di allergia ai FANS nota, alla quale il medico sostituto per un dolo-

re addominale ha prescritto supposte di diclofenac. Risultato: poco dopo aver assunto la prima dose la paziente ha sviluppato un esantema, vertigini e ipotensione. Trattata con adrenalina e desametasone, la donna si è poi ripresa. Il medico sostituto aveva mancato di leggere le informazioni sulla sua allergia presenti nella scheda del paziente. Il secondo caso riguarda un uomo di 82 anni con un Parkinson, trattato con aloperidolo per la comparsa di un *delirium*. La somministrazione del farmaco ha comportato un drastico peg-

gioramento dei sintomi da Parkinson tanto che il trattamento, durante il ricovero, è stato sospeso. Tre mesi dopo lo stesso medico di famiglia, che pur aveva ricevuto la lettera di dimissione in cui si sottolineava il nesso tra aloperidolo e peggioramento del Parkinson, ha riprescritto l'aloferidolo con il medesimo risultato.

Il terzo caso riguarda una donna di 85 anni con un'ipercalemia (3,06 mmol/l) riportata alla norma anche con l'interruzione della terapia con idroclorotiazide. A distanza di 10 mesi il me-

dico di famiglia le ha riprescritto l'idroclorotiazide con ricomparsa dell'ipercalemia.

In Italia esistono già dei *software* per i medici di medicina generale del tipo proposto dai ricercatori olandesi che avvisano quando viene riprescritto un farmaco che in passato ha dato origine a una reazione avversa. E' necessario, però, che il medico di medicina generale pre registri le reazioni avverse in un'apposita sezione del *software*.

### Bibliografia

1. Drug Saf 2010;33:535-8.



## Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Serena Belli**

Servizio genetica APSS Trentino, Dipartimento di laboratorio

### Antidepressivi nei nove mesi?

La GlaxoSmithKline nel 2008 ha pubblicato i dati ricavati da uno studio (prospettico e retrospettivo) riguardante gli effetti fetali dell'assunzione materna di bupropione nel primo trimestre di gravidanza, riferito a un arco temporale di 11 anni. Secondo i dati prospettici, l'incidenza di malformazioni congenite nei nati esposti era del 3,6% (24 su 675), incidenza di poco superiore a quella attesa. Secondo quelli retrospettivi, che segnalavano solo i casi esposti con malformazione congenita, su 28 casi riportati 12 presentavano una malformazione cardiaca.<sup>1</sup> Ne emergeva una possibile associazione tra l'uso di bupropione in gravidanza e la presenza di cardiopatia congenita. Uno studio successivo, sempre condotto dalla GSK, non confermava tale associazione.<sup>2</sup>

Nel 2010 è uscito un lavoro sull'*American Journal of Obstetrics & Gynecology* il cui interesse era di verificare l'effettivo rischio di malformazione cardiaca e di malformazioni maggiori in caso di esposizione al bupropione.<sup>3</sup> Lo studio era di tipo caso-controllo e ha reclutato 12.383 casi di malformazione congenita e 5.869 controlli dal National Birth Defects Prevention Study (NBDPS), registro al quale afferiscono 10 stati USA. Con una intervista telefonica alle madri, sono state identificate 90 donne che avevano assunto bupropione dal concepimento fino alla dodicesima settimana: 64 tra i casi e 26 tra i controlli. Si è tenuto conto sia della presenza di cardiopatia sia di altre eventuali malformazioni, sempre che fossero presenti in almeno tre casi distinti. Unico dato statisticamente significativo dello studio è stata l'associazione tra l'uso di bupropione nel primo trimestre e i difetti del cuore sinistro (odds ratio 2,6, limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 5,7; 10 casi: 5 di coartazione aortica, 3 di cuore sinistro ipoplasico, 2 di stenosi aortica).

In 7 casi si trattava di un difetto isolato, mentre negli altri 3 casi il difetto era associato ad altre anomalie. Non è stata invece rilevata alcuna associazione con altri tipi di malformazione maggiore.

Sempre rimanendo nel campo degli antidepressivi, segnaliamo uno studio canadese, pubblicato quest'anno,<sup>4</sup> che ha mostrato una relazione tra l'assunzione di antidepressivi e aborto spontaneo. Anche in questo caso si è trattato di uno studio caso-controllo, nel quale ogni caso di aborto (in totale 5.124) veniva confrontato con 10 controlli, identici per età gestazionale (51.240 donne), reclutati dal Quebec Pregnancy Registry. Il 5,5% dei casi di aborto (284 in totale) aveva avuto almeno una prescrizione di antidepressivi nel periodo compreso tra l'inizio della gravidanza stessa e il giorno dell'aborto spontaneo. Solo il 2,7% dei controlli aveva ricevuto una prescrizione di antidepressivi (1.401 in totale). Dopo aver corretto il dato per potenziati fattori di confondimento, emerge che le donne in trattamento con antidepressivi (soprattutto paroxetina e venlafaxina, ma anche l'associazione di più molecole) hanno una probabilità di aborto spontaneo circa una volta e mezza quella delle donne non in trattamento (odds ratio 1,68, limiti di confidenza al 95% da 1,38 a 2,06).

Il nostro commento, che emerge anche dagli studi qui riportati, è che l'uso di antidepressivi in gravidanza comporta un rischio di malformazione e/o di aborto spontaneo che è importante discutere con la donna gravida, senza sottovalutare però gli alti rischi connessi con la depressione scompensata a causa dell'interruzione di un trattamento.

#### Bibliografia

1. GlaxoSmithKline bupropion pregnancy registry. Final Report: 1 september 1997 through 31 march 2008. Registry report. Wilmington, NC, 2008. **CDI** ■■■■
2. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:474-84. **CDI** ■■■■
3. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:52e1-6.
4. *CMAJ* 2010;182:1017-8. **CDI** □□□

## L'assoluzione di Nello Martini

Nello Martini, direttore generale dell'AIFA dalla sua nascita fino al maggio 2008 è stato assolto dall'accusa di "disastro colposo" per cui era stato imputato dalla Procura della Repubblica di Torino. Il giudice delle udienze preliminari di Roma ha stabilito infatti l'8 luglio scorso il "non luogo a procedere" perché "il fatto non costituisce reato". L'accusa aveva portato all'allontanamento di Martini dalla direzione dell'AIFA e ora il senatore

Ignazio Marino ne chiede il reintegro in ruolo.

La vicenda inizia quando il dottor Martini viene accusato dalla Procura della Repubblica di Torino di "disastro colposo" per ritardato aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di una ventina di specialità medicinali in commercio in tutti i Paesi Europei (si trattava di modifiche irrilevanti rispetto alla salute pubblica, come sottolineato da subito anche da

una commissione *pro veritate* voluta dal Ministero della Salute).

L'assoluzione completa rende giustizia al lavoro svolto dal dottor Martini all'AIFA di cui, in particolare, ricordiamo: l'appropriatezza della prescrizione come principio base della spesa farmaceutica, il potenziamento del sistema nazionale di farmacovigilanza e la promozione della ricerca e dell'informazione indipendenti sul farmaco.



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

## Vaccini e protrusione della fontanella

Dopo l'identificazione di un segnale relativo al vaccino pneumococcico e all'ipertensione endocranica, il Centro di Uppsala (UMC) ha esaminato tutti i *report* di ipertensione endocranica per i vaccini e in particolare quelli che si riferiscono a "fontanella sporgente". Dal 1985 l'UMC ha ricevuto 169 segnalazioni di ipertensione endocranica associati alla vaccinazione, tra cui 25 casi di protrusione a livello della fontanella anteriore in neonati (per lo più femmine) dagli 0 ai 12 mesi (dati fino ad aprile 2010). Nei bambini nel primo anno di vita l'ipertensione endocranica si manifesta come una protrusione a livello della fontanella anteriore. La maggior parte delle schede riporta più di un vaccino sospetto. Quelli più frequentemente implicati sono il vaccino pneumococcico (16 *report*) e l'esavalente (8 *report*). Nella maggior parte dei casi si è avuta una risoluzione completa. Il Centro, in accordo con i dati di letteratura,<sup>1</sup> conclude che si tratta di una condizione rara, non nota per i vaccini menzionati, che si risolve spontaneamente in breve tempo e senza conseguenze, ma che richiede, comunque, una valutazione pediatrica.

Al 31 marzo scorso nel database GIF vi erano quattro schede di segnalazioni di "fontanella sporgente" da vaccino; tre da esavalente, e una da pneumococcico. Anche in questi casi la reazione si è risolta completamente nel giro di pochi giorni.

1. J Pediatr 2005;147:640-4.

## Alterazioni del gusto da pantoprazolo

Disturbi del gusto da pantoprazolo: questo è uno degli ultimi segnali pubblicati dal Lareb, il Centro di farmacovigilanza olandese. Al 7 gennaio scorso, il database olandese conteneva dieci segnalazioni di disgeusia (distorsione del gusto, sapore metallico, sapore di sale, sapore amaro o di latte) e cinque di ageusia (perdita del gusto) associate all'uso di pantoprazolo. Il tempo di insorgenza della reazione è molto variabile (da poche ore a tre mesi dall'inizio della terapia), mentre la guarigione completa è avvenuta in tre casi per entrambi i gruppi di segnalazioni. Il fattore confondente più importante è la presenza in ben sette casi (quattro nei *report* di disgeusia) di farmaci concomitanti noti per causare disturbi del gusto. Al

31 marzo scorso nel database GIF ([www.gruppogif.org](http://www.gruppogif.org)) erano presenti 8 casi di disturbi del gusto (quattro da omeprazolo, due da esomeprazolo, uno da pantoprazolo e uno da rabeprazolo) e due casi di perdita del gusto (uno da esomeprazolo e uno da rabeprazolo) da inibitori della pompa protonica. L'alterazione del gusto è una reazione avversa menzionata in tutte le schede tecniche degli inibitori di pompa protonica a eccezione di quella del pantoprazolo. Questo è un dato discordante con la letteratura che descrive il disturbo come un effetto di classe.<sup>1</sup> Sembra che l'aumento del pH della mucosa orale e la diminuzione della produzione di saliva da parte degli inibitori di pompa possa influenzare la flora microbica orale con conseguente possibile alterazione della percezione dei gusti. Non tutti i pazienti sono guariti alla sospensione del farmaco e questo potrebbe essere spiegato dal fatto che possono essere necessari anche alcuni mesi per il ripristino della flora microbica orale. Concordiamo con il Lareb che conclude che la disgeusia dovrebbe essere riportata anche nella scheda tecnica del pantoprazolo.

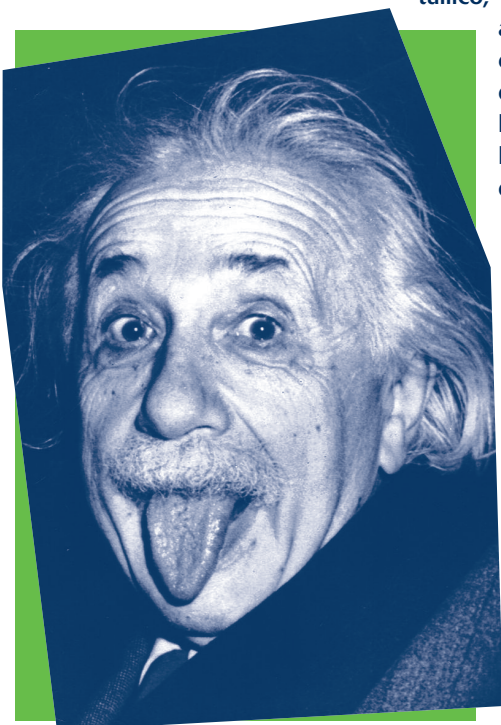
1. Pantoprazole and taste disorders, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## QUANDO I CITTADINI FANNO FARMACOVIGILANZA

Nei mesi di aprile e giugno di quest'anno è partito in tutte le province del Veneto uno studio pilota di promozione della segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaco da parte del cittadino. Lo studio si svolge nelle farmacie territoriali per la durata complessiva di quattro mesi ed è condotto da 265 farmacisti. L'Unità di farmacovigilanza del Coordinamento regionale sul farmaco, in collaborazione con alcune Federfarma provinciali del Veneto, ha progettato e organizzato le attività di ricerca e di promozione alla segnalazione.

Di seguito riportiamo brevemente la metodologia: è stato richiesto a ciascun farmacista partecipante di intervistare circa 25 cittadini alla settimana (obiettivo massimo 400 cittadini totali) di età superiore ai 18 anni che abbiano assunto almeno un farmaco nell'ultimo mese. Su un'apposita scheda vengono registrati gli eventuali problemi correlati al farmaco riferiti dal cittadino, con l'indicazione del farmaco ritenuto responsabile. A tutti i cittadini che hanno riferito eventi avversi viene consegnata la scheda per la segnalazione delle reazioni avverse (diversa da quella nazionale e concordata con l'AIFA). I cittadini, dopo aver compilato la scheda, possono consegnarla al farmacista o inviarla al Centro di Verona.

Da una prima analisi dei risultati, al 15 luglio scorso sono stati intervistati 8.277 cittadini, di questi 952 (11%) hanno riferito di avere avuto dei problemi a causa dei farmaci assunti e sono state consegnate 754 schede di segnalazione di reazioni avverse. Al Centro di Verona sono pervenute 551 schede di segnalazione, il 73% di quelle consegnate. La qualità delle segnalazioni è complessivamente accettabile tanto da consentire l'inserimento nella Rete nazionale di farmacovigilanza della maggioranza delle segnalazioni pervenute. Questo dato iniziale è davvero soddisfacente e dimostra che anche i cittadini, quando stimolati, hanno una notevole propensione alla farmacovigilanza. Al termine dello studio forniremo dati più completi.





# Le bizze del cuore di Tiberio

Per motivi di privacy i *case report* sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Luca Pellizzari, III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Tiberio, 71 anni, un bell'uomo dal viso espressivo, si era recato al Pronto Soccorso perché da circa venti giorni faticava a lavorare nell'orto, a causa di un peggioramento della dispnea e la comparsa di cardiopalmo; tale sintomatologia si era notevolmente accentuata negli ultimi giorni, l'uomo aveva inoltre notato le gambe particolarmente gonfie. Tiberio veniva pertanto ricoverato con un quadro clinico di scompenso di cuore. In anamnesi emergeva: BPCO con cuore polmonare cronico in ossigenoterapia domiciliare, cardiopatia ischemica (infarto miocardico acuto e bypass aorto-coronarico), bypass aorto-bifemorale, ulcera duodenale, ex tabagista, consumatore di circa due litri di birra al giorno. Durante la degenza un ecocardiogramma rilevava: funzione contrattile del ventricolo sinistro ridotta in modo moderato-grave (frazione di eiezione 35%), ventricolo destro gravemente dilatato e ipocinetico, grave insufficienza tricuspide associata a segni di grave ipertensione polmonare.

Dopo terapia diuretica, si otteneva un cospicuo calo ponderale (13 kg) e un netto miglioramento della dispnea; in considerazione del persistere del cardiopalmo, veniva effettuato un elettrocardiogramma secondo Holter che documentava: "ricorrenti extrasistoli ventricolari polimorfe talora bi-trigemine e frequenti coppie spesso polimorfe e una salva di tachicardia ventricolare non sostenuta". TSH, FT3, FT4 TPO-Ab erano risultati nella norma.

Veniva iniziata una terapia orale con amiodarone (600 mg/die per 7 giorni, poi 200 mg/die), quindi il paziente era stato rimandato al domicilio. Circa 30 giorni dopo il ricovero, aveva eseguito un ecg secondo Holter di controllo che rilevava una riduzione significativa delle aritmie ipercinetiche ventricolari. Tiberio non lamentava più cardiopalmo ed era in buon compenso cardiocircolatorio. La terapia che assumeva era: ticlopidina 500 mg/die, isosorbide 60 mg/die, atorvastatina 20 mg/die, salmeterolo/fluticasone 50/500 2 inalazioni/die, furosemide 100 mg/die, spironolattone 25 mg/die, ramipril 2,5 mg/die, amiodarone 200 mg 1 cp 5 giorni/settimana. Dopo circa un mese Tiberio era di nuovo in Pronto Soccorso con dispnea, edemi declivi e incremento ponderale. All'ecg c'era una bradicardia (42 bpm) e un allungamento del QTc (515 ms); il controllo bioumorale rilevava un ipotiroidismo (TSH 42 mU/l, con valori normali tra 0,35 e 4,3; FT4 3 pmol/l, con valori normali tra 10 e 23, e Ab-TPO <25 KU/l). Dopo sospensione della terapia con amiodarone veniva iniziata una terapia con levotiroxina 12,5 mcg/die e diuretica per via endovenosa ottenendo un netto miglioramento del quadro clinico. Il paziente è stato successivamente seguito con controlli bioumorali della funzionalità tiroidea, ecg ed ecg secondo Holter dopo circa un mese.

## Una tossicità nota

Ci troviamo di fronte a un chiaro esempio di tossicità da amiodarone, che nonostante le limitate indicazioni è uno degli antiaritmici più prescritti.<sup>1</sup> La terapia con questo farmaco è gravata da numerose e serie reazioni avverse.<sup>2-7</sup> Le principali sono i microdepositi corneali (>90%), la neuropatia ottica (1-2%), la fotosensibilità (25-75%), l'ipertiroidismo (0,2-2%), l'epatotossicità (15-30%), il tremore e l'atassia (3-30%) e la tossicità polmonare (1-17%), senza dimenticare l'ipotiroidismo (6%), la bradicardia (5%) e l'allungamento del QTc (associato a un'incidenza di torsione di punta <0,5%), problemi insorti, appunto, nel nostro paziente.

La maggior parte degli eventi avversi è reversibile dopo la sospensione del farmaco o la riduzione del dosaggio.<sup>2,6</sup> Tiberio ha 71 anni: nei pazienti anziani bisogna prestare particolare attenzione, poiché spesso hanno più malattie e sono in polifarmacoterapia. Anche Tiberio è in cura con parecchi farmaci. Ha assunto atorvastatina e l'associazione tra amiodarone e atorvastatina aumenta il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. L'amiodarone interagisce con numerosi altri farmaci,<sup>2-6</sup> in particolare potenzia l'azione del warfarin (utile ridurre la dose del 25-30%), aumenta i livelli di digossinemia (utile ridurre la dose del 50%) e in associazione con fluorochinolonici e macrolidi può allungare il QTc.

Se si considera che la prevalenza di eventi avversi è mediamente del 15% nel primo anno di terapia e può arrivare al 50% nell'uso cronico,<sup>3</sup> le reazioni da amiodarone vanno attentamente ricercate con uno stretto follow up. Dalle prime linee guida<sup>4</sup> agli ultimi consigli degli esperti,<sup>2,3,6,8,9</sup> si sono accorciati i tempi del follow up. Ecco le raccomandazioni:

**Sistema endocrino:** dosaggio TSH e TPO-Ab prima di ini-

ziare la terapia e successivamente TSH dopo 1, 3 e 6 mesi, poi con cadenza da 3 a 6 mesi;

**Cute:** raccomandare ai pazienti di evitare la luce del sole e di usare una crema solare protettiva;

**Apparato cardiovascolare:** ecg all'inizio e dopo la dose di carico, poi annualmente;

**Fegato:** AST e ALT prima della terapia e poi ogni sei mesi;

**Occhi:** visita oculistica all'inizio;

**Apparato respiratorio:** radiografia del torace e test di funzionalità respiratoria all'inizio, poi annualmente radiografia del torace.

Per le reazioni avverse a carico di fegato, cuore, cute, sistema nervoso e nell'ipotiroidismo bisogna attentamente valutare i rischi e i benefici, decidendo se ridurre la dose o sospendere il trattamento; nell'ipotiroidismo si deve iniziare una terapia con levotiroxina. E' indispensabile invece sospendere l'amiodarone e inviare il paziente a visita specialistica qualora si verificassero ipertiroidismo o reazioni avverse a carico dell'apparato respiratorio e degli occhi.

Fondamentale resta comunque un'attenta anamnesi e un esame obiettivo che farà emergere eventuali problemi organo specifici e indirizzare il clinico verso altri accertamenti o anticipando i tempi di quelli previsti.

## Bibliografia

1. Am J Cardiol 2003;91:91-4.
2. JAMA 2007;298: 1312-22. **CDI** ■■■
3. Heart Rhythm 2007;4:1250-9.
4. Arch Intern Med 2000;160:1741-8.
5. Am Family Physician 2003;68:2189-96. **CDI** □□□
6. N Engl J Med 2007;356:935-41.
7. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2529-35. **CDI** □□□
8. Best Prac Research Clinical Endocrinol Metab 2009;23:735-51.
9. Drug Saf 2010;33:539-58. **CDI** □□□

&gt;&gt; segue da pagina 1

## Il progetto VENUS sul campo

Si è recentemente concluso lo studio VENUS (surveillance of adverse Events by NURseS), che ha coinvolto 174 infermieri e 36 caposala di 41 reparti dell'Azienda ospedaliera di Verona e delle strutture ospedaliere della ASL 21.

Gli obiettivi specifici della ricerca erano la valutazione della capacità degli infermieri di individuare eventi avversi, di metterli in relazione ai farmaci e di segnalare le reazioni avverse da farmaci identificate. Per ogni paziente che entrava nello studio gli infermieri compilavano un'apposita scheda di monitoraggio nella quale registravano: età, sesso, condizioni di salute, diagnosi di ricovero, patologie concomitanti e farmaci assunti. L'infermiere doveva anche indicare se, nel corso del ricovero, si erano verificati degli eventi inattesi o comunque non immediatamente riconducibili alla patologia di ricovero del paziente né alle patologie concomitanti.

I pazienti arruolati nel progetto sono stati 4.608 (26% dei ricoverati nei reparti nel periodo dello studio). Gli infermieri hanno osservato la comparsa di eventi inattesi in 2.458 pazienti (53,3%). Sono stati registrati 6.647 diversi eventi, i più frequenti sono stati i disturbi psichiatrici seguiti da quelli gastrointestinali e cardiovascolari. Secondo il giudizio espresso dagli infermieri solo 160 pazienti (3,5% dei pazienti entrati nello studio) hanno avuto una reazione avversa, mentre una commissione *ad hoc* di esperti ha identificato un numero ben superiore di reazioni avverse che por-

ta a stimare in circa il 30% le reazioni sospette durante l'ospedalizzazione.

Le reazioni avverse da farmaci più frequentemente osservate dagli infermieri sono state quelle cutanee seguite dalle gastroenteriche, psichiatriche ed ematologiche. I farmaci più spesso individuati come responsabili sono stati gli antibatterici, seguiti da antitrombotici e analgesici.

Va rilevato che l'invio al responsabile di Farmacovigilanza della scheda di segnalazione dell'AIFA per la reazione avversa, atto non obbligatorio per la partecipazione al progetto, si è verificato nella metà dei casi in cui è stata individuata una reazione avversa e ha portato a un aumento delle segnalazioni del 60% nell'Ospedale di Verona e del 40% nell'ASL 21. I motivi che hanno spinto gli infermieri a non segnalare le reazioni avverse sono stati: l'incertezza sulla relazione causale, la notorietà della reazione e l'incapacità di individuare il farmaco o i farmaci responsabili tra i tanti utilizzati dal paziente.

Lo studio ha rilevato che oltre metà dei pazienti ricoverati in ospedale va incontro a eventi avversi di varia origine; ciò porta a un aggravio del lavoro degli infermieri e del personale sanitario in generale. Una parte di questi eventi è sicuramente dovuta ai farmaci e molti di essi potrebbero essere evitati con una migliore gestione della terapia ospedaliera e un più attento monitoraggio dei pazienti.

l'ambito dello studio circa 500 eventi associati a farmaci e presidi, di cui alcuni classificabili come reazioni avverse da farmaco.

La farmacovigilanza non dovrebbe focalizzarsi solamente sulla rilevazione di possibili reazioni avverse, di cui comunque gli infermieri si devono occupare insieme ai medici e agli altri operatori sanitari, ma anche sulla individuazione delle strategie terapeutiche. La farmacovigilanza consiste sempre di più nella capacità di valutare in modo collaborativo con i pazienti l'accettabilità e la comprensione delle terapie come parte dei percorsi assistenziali nei quali interferiscono numerosi fattori.<sup>6</sup> La sfida di una farmacovigilanza infermie-

ristica sta proprio nel passaggio da un ruolo di vigilanza sulle terapie a quello di osservazione sui problemi dei pazienti per cercare di individuarli e attivare una riflessione sulle loro possibili cause, tra le quali giocano un ruolo di primo piano i farmaci.

1. Assist Inferm Ric 2002;21:172-7. **CDI** □□□
2. Lancet 2003;361:1347-8. **CDI** □□□
3. Nurs Times 2003;99:24-5.
4. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2002;11:647-50.
5. Informazioni sui farmaci 2007;31:137-42. **CDI** □□□
6. Assist Inferm Ric 2002;21:198-210. **CDI** □□□

**FOCUS farmacovigilanza** indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

**CDI** □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati

**CDI** ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati

**CDI** ■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche

**CDI** ■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)

**Focus Farmacovigilanza** Anno XVI - n. 61, settembre 2010  
Periodico trimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009  
Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e Università degli Studi di Verona

**Direttore responsabile:**

Giampaolo Velo

**Redazione:**

c/o Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona  
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

**Comitato di Redazione:**

V. Albanese<sup>2</sup>, C. Barbui<sup>3</sup>, O. Basadonna<sup>2</sup>, S. Belli<sup>3</sup>, F. Binetti<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>3</sup>,

M. Celebrano<sup>4</sup>, O. Codella<sup>3</sup>, A. Conforti<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, F. Del Zotti<sup>4</sup>, P. D'Incau<sup>1</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, P. Dri<sup>7</sup>, G. Dusi<sup>2</sup>, R. Fratton<sup>2</sup>, M. Gangemi<sup>5</sup>, F. Guerrini<sup>4</sup>, R. Leone<sup>1</sup>, L. Magro<sup>1</sup>, P. Minuz<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>1</sup>, S. Opri<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>3</sup>, R. Satolli<sup>7</sup>, M. Smerghetto<sup>1</sup>, M. Vezzani<sup>6</sup>, V. Visentin<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona; <sup>2</sup> Farmacisti ASL o ospedalieri; <sup>3</sup> Medici universitari/ospedalieri; <sup>4</sup> Medici di medicina generale; <sup>5</sup> Pediatra di famiglia;

<sup>6</sup> Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; <sup>7</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

**Grafica:** Giovanna Smiraglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona

La riproduzione dei contenuti di **FOCUS farmacovigilanza** è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.