

FOCUS

farmacovigilanza

➤ LUGLIO 2013 ◀



La percezione dei cittadini sulla sicurezza dei farmaci

Richard Smith

Director, UnitedHealth Chronic Disease Initiative
Former editor, British Medical Journal

Gli ospedali sono luoghi poco sicuri, ma i cittadini li percepiscono come sicuri. I cittadini, almeno in Gran Bretagna, non sono neppure al corrente delle diverse *performance* dei vari ospedali.

Sono stato a un incontro sulla qualità in sanità durante il quale il direttore di una associazione di pazienti ha descritto la sua idea di qualità. Egli non ha fatto menzione né della sicurezza né della qualità delle cure cliniche, due aspetti che un medico senior riterrebbe molto importanti quando si parla di qualità. Perché, a domanda del medico senior, il rappresentante dei pazienti non li ha citati? Ebbene, il direttore dell'associazione di pazienti ha risposto: "Perché parto dal presupposto che tutti gli ospedali siano sicuri e offrano cure di alta qualità". I cittadini sono allo stesso modo "ignoranti" riguardo ai farmaci?

In media un cittadino britannico prende circa 20 farmaci da prescrizione all'anno, un numero doppio rispetto al 1995 e dati recenti mostrano che molti pazienti anziani con patologie multiple ricevono 8 o più farmaci da prescrizione a lungo termine.

In aggiunta, le persone prendono molti farmaci da banco e il 95% degli inglesi beve alcol, un quarto fuma e quasi tutti bevono tè, caffè e bevande contenenti caffeina.

In milioni usano droghe, in particolare la cannabis, e 750.000 usano i cosiddetti "legal highs", sostanze prodotte non per consumo umano, ma che sono note tra i giovani per "farti sentire su".

La Gran Bretagna, come la maggior parte dei paesi, è inondata di farmaci. Però, nonostante l'uso dei farmaci sia letteralmente un'esperienza di ogni giorno, le persone sono ignoranti riguardo ai farmaci.

La percezione rispetto alle sostanze illegali, come l'eroina, è che esse siano letali. E' una sorpresa per la maggior parte della gente scoprire che eminenti medici hanno condotto la loro carriera di successo pur essendo utilizzatori abituarini di oppioidi.

E' la percezione del loro pericolo che rende quasi impossibile per i politici mostrarsi favorevoli alla legalizzazione delle droghe attualmente illegali.

La gente riconosce i pericoli dell'alcol per chi guida e vede gli alcolisti nei parchi. Ma molte persone che attualmente bevono alcol in quantità nocive, incoraggiati in ciò dall'industria degli alcolici e dai politici, vedono se stessi come bevitori "normali" o "responsabili".

Così la percezione della gente rispetto ai farmaci da banco è che devono essere sicuri, "altrimenti essi sarebbero su prescrizione medica".

Le persone sono ampiamente ignare dei pericoli dell'uso eccessivo di analgesici. La maggior parte non capisce perché ci sia un limite al numero di compresse di paracetamolo che possono essere acquistate e ci sono ancora persone che prendono volontariamente una *overdose* di paracetamolo senza essere al corrente degli effetti sul fegato.

La maggior parte della gente – e senza dubbio le persone anziane – conosce la storia del disastro della talidomide e ciascuno sa che la chemioterapia antitumorale può essere molto spiacevole.

Io penso, comunque, che generalmente le persone non sono capaci di bilanciare rischi e danni. Ma questo è vero anche per la maggior parte dei medici. Si tende quasi sempre a esagerare i benefici e a sottovalutare i rischi della prescrizione dei farmaci.

Prendiamo per esempio gli antibiotici. La maggior parte delle persone in Gran Bretagna ha capito che non è necessario andare dal medico per "tosse e raffreddore", perché nella maggior parte dei casi sono causati da virus e gli antibiotici non possono perciò essere d'aiuto. Ciononostante, molte persone con tosse e raffreddore vanno dal medico e ottengono una prescrizione di antibiotici "tanto per essere sicuri". Le persone non sono ben consapevoli degli effetti avversi degli antibiotici, pensano che siano "sicuri" anche se possono non essere utili. E nonostante le frequenti campagne pubblicitarie, le persone non vedono una relazione tra il loro prendere gli antibiotici e la resistenza crescente agli antibiotici stessi.

Discuto regolarmente con mia moglie sul prendere o meno l'aciclovir per l'herpes labiale: lei usa la forma topica dell'aciclovir e io no. Io le dico che il farmaco ha minimi effetti benefici e che quando prenderà l'herpes al cervello si rammaricherà di avere contribuito alla resistenza agli antivirali. Lei pensa che io sia matto.

Sommario

- 2 Tutto sulla ginecomastia da farmaci
- 4 Le ultime notizie dalla letteratura scientifica
- 6 I farmaci a rischio caduta nell'anziano
- 7 Due casi di anemia emolitica, un'unica spiegazione

>> segue a pagina 8



La ginecomastia indotta da farmaci

Sono diversi i farmaci che possono far insorgere una ginecomastia; oltre a quelli noti, nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono stati recentemente registrati casi associati a farmaci finora quasi mai segnalati, come la rosuvastatina e la tamsulosina

Le caratteristiche della ginecomastia

In particolari condizioni il tessuto ghiandolare delle mammelle maschili può proliferare e aumentare di volume, fino ad acquisire l'aspetto proprio di un seno femminile. Questo fenomeno, di natura benigna e generalmente reversibile, viene indicato con il termine ginecomastia (dal greco *gyné* donna e *mastós* mammella).

La ginecomastia può interessare una sola mammella o entrambe, presentandosi al tatto come una massa dalla consistenza gommosa che si estende in maniera concentrica al di sotto dell'areola. L'aumento di volume più o meno marcato del tessuto ghiandolare mammario può essere accompagnato da una sensazione di fastidio o dolore. Talvolta l'accumulo di tessuto adiposo a livello mammario può essere scambiato per una ginecomastia vera e propria. Questo fenomeno, particolarmente frequente nei soggetti in sovrappeso, viene definito pseudoginecomastia. Spesso accade che ginecomastia e pseudoginecomastia siano contemporaneamente presenti nello stesso soggetto. Sebbene non costituisca un pericolo per la salute, la ginecomastia può causare disturbi di carattere psicologico,

legati all'alterazione dell'aspetto fisico del proprio corpo.

Eziologia e fisiopatogenesi

La proliferazione del tessuto ghiandolare mammario è stimolata in maniera fisiologica dagli estrogeni e inibita dagli androgeni. Pertanto l'insorgenza di ginecomastia è generalmente dovuta a un aumento del rapporto estrogeni/ androgeni liberi circolanti o a una alterazione dell'effetto di questi ormoni sui rispettivi recettori intracellulari presenti nel tessuto mammario.

La maggior parte dei casi di ginecomastia è di natura fisiologica (GINECOMASTIA neonatale, puberale e senile). A volte la ginecomastia può essere idiopatica (25% circa dei casi)¹ o, più raramente, secondaria a patologie che influiscono sui livelli degli ormoni sessuali circolanti (per esempio neoplasie testicolari o surrenali, cirrosi epatica, ipertiroidismo, ipogonadismo, obesità, sindrome da rialimentazione).² Infine, una parte consistente di tutti i casi di ginecomastia, pari a circa il 20%, viene ritenuta di natura iatrogena.¹

I farmaci in causa

I farmaci in grado di causare ginecomastia sono numerosi (vedi Tabella 1) e altrettanto numerosi sono i principi attivi che in letteratura sono stati associati all'insorgenza di questo disturbo.³

Fra i principi attivi utilizzati in terapia noti per causare con maggiore frequenza una ginecomastia ci sono gli estrogeni esogeni, gli antiandrogeni, gli inibitori dell'enzima 5alfa-reduttasi, lo spironolattone e la cimetidina.

La ginecomastia da antiandrogeni (come bicalutamide o flutamide) si verifica attraverso l'azione antagonista rispetto a testosterone e diidrotestosterone sulle ghiandole mammarie. Inoltre, a causa dell'inibizione del meccanismo di *feedback* negativo indotto dagli androgeni endogeni sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, gli antiandrogeni determinano un incremento dei livelli di testosterone circolante il quale, a sua volta, è convertito a livello periferico in estradiolo, aumentando così il rapporto estrogeni/androgeni. Generalmente la ginecomastia si presenta durante il primo anno di terapia con questi farmaci e interessa il 40-70% dei pazienti trattati a lungo termine.⁴

Gli inibitori dell'enzima 5alfa-reduttasi (come finasteride o dutasteride), invece, agiscono impedendo la conversione di testosterone in diidrotestosterone. Di conseguenza, il testosterone circolante non convertito viene trasformato in estradiolo dalle aromatasi, aumentando così il rapporto estrogeni/androgeni. Ciò provoca un aumento dell'1-2% circa del rischio d'insorgenza di ginecomastia nei pazienti trattati.

Lo spironolattone, antagonista del recettore dell'aldosterone utilizzato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, presenta sia un'attività di tipo antiandrogenico sia un'attività di tipo estrogenico. E' in grado, infatti, di indurre ginecomastia già dopo il primo mese di terapia, con una incidenza che appare dose-dipendente.³

Tra gli inibitori dei recettori istaminici H2, la cimetidina sembra essere il principio attivo che più frequentemente può causare ginecomastia: uno studio epidemiologico retrospettivo suggerisce un rischio relativo maggiore di 7 per i pazienti trattati con cimetidina e una relazione fortemente dose-dipendente.⁵

Altri esempi di farmaci che possono indurre ginecomastia sono gli inibitori delle proteasi utilizzati nella terapia antiretrovirale (per esempio saquinavir o lopinavir), gli antipsicotici (per esempio aloperidolo), diversi chemioterapici (per esempio metotrexato o ciclofosfamide) e prodotti di origine naturale contenenti fitoestrogeni (per esempio il latte di soia).⁴

Altri esempi di farmaci che possono indurre ginecomastia sono gli inibitori delle proteasi utilizzati nella terapia antiretrovirale (per esempio saquinavir o lopinavir), gli antipsicotici (per esempio aloperidolo), diversi chemioterapici (per esempio metotrexato o ciclofosfamide) e prodotti di origine naturale contenenti fitoestrogeni (per esempio il latte di soia).⁴

Le segnalazioni nella Rete

Considerando le schede di sospetta reazione avversa da farmaci inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza al 31 dicembre 2012, il maggior numero di segnalazioni di ginecomastia riguarda farmaci per i quali tale effetto avverso è noto (bicalutamide, dutasteride, flutamide, finasteride e l'associazione furosemide/spironolattone). Tuttavia, attraverso il monitoraggio periodico delle segnalazioni inserite nella Rete, il Gruppo di lavoro per l'analisi dei segnali, istituito dall'Agenzia italia-

“ Una parte consistente di tutti i casi di ginecomastia, pari a circa il 20%, viene ritenuta di natura iatrogena ”



Tabella 1 – Elenco dei farmaci che possono causare ginecomastia

Farmaci che frequentemente causano ginecomastia ¹	
Antiandrogeni	Bicalutamide, flutamide, finasteride, dutasteride
Antipertensivi	Spironolattone
Antiretrovirali	Inibitori delle proteasi (saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir), inibitori della trascrittasi inversa (stavudina, zidovudina, lamivudina)
Esposizioni ambientali	Fenotrina (antiparassitario)
Ormoni esogeni	Estrogeni, prednisone (adolescenti sesso maschile)
Farmaci gastrointestinali	Bloccanti dei recettori istaminergici H2 (cimetidina)
Farmaci che possono causare ginecomastia ¹	
Antimicotici	Ketoconazolo (uso orale prolungato)
Antipertensivi	Calcioantagonisti (amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamil)
Antipsicotici (prima generazione)	Aloperidolo, olanzapina, paliperidone (alte dosi), risperidone (alte dosi), ziprasidone
Antiretrovirali	Efavirenz
Chemioterapici	Metotrexato, ciclofosfamida, carmustina, etoposide, citarabina, melfalan, bleomicina, cisplatino, vincristina, procarbazine
Ormoni esogeni	Androgeni (abuso negli atleti)
Farmaci gastrointestinali	Inibitori di pompa protonica (omeprazolo)
Farmaci cardiovascolari	Fitoestrogeni (prodotti a base di soia, ingestione di elevate quantità)
Farmaci che sono causa improbabile o molto rara di ginecomastia ¹	
Miscellanea	Amiodarone, amfetamine, aripiprazolo, atorvastatina, captopril, cetirizina, clonidina, ciproterone acetato, dasatinib, diazepam, dietilstilbestrolo, digossina, domperidone, entecavir, etanolo, fenofibrato, fluoxetina, gabapentin, eroina, imatinib, isoniazide, lisinopril, loratadina, marijuana, metadone, metronidazolo, misoprostolo, Mytosterone [®] , paroxetina, penicillamina, ftalati, pravastatina, pregabalin, ranitidina, rosuvastatina, sulindac, sulpiride, sutinib, teofillina, venlafaxina
Dati della Rete nazionale di farmacovigilanza (segnalazioni) ²	
	Bicalutamide (44), dutasteride (31), flutamide (28), finasteride (26), furosemide/spironolattone (21), ranitidina (15), potassio (14), spironolattone (14), domperidone (12), lansoprazolo (11), omeprazolo (9), esomeprazolo (7), tamsulosina (7), canrenone (6), risperidone (6), atorvastatina (5), rosuvastatina (4)

¹ contenuto adattato da Pharmacotherapy 2012;32:1123-40² farmaci riportati come causa sospetta di ginecomastia in almeno 4 segnalazioni. I principi attivi sono elencati in ordine decrescente per numero totale di segnalazioni (tra parentesi). Dati aggiornati al 31/12/2012

na del farmaco, ha identificato alcuni casi di ginecomastia associati a due farmaci per i quali il disturbo non era noto o ancora poco documentato: rosuvastatina e tamsulosina (rispettivamente 4 e 7 segnalazioni).⁶ Da un'analisi più approfondita, la ginecomastia sembra essere un raro effetto avverso plausibilmente correlato a tutti gli inibitori della HMG-CoA reductasi

(cioè le statine). Per la tamsulosina, invece, non sono noti né effetti del farmaco sugli ormoni sessuali né ulteriori casi pubblicati. I segnali provenienti dai sistemi di sorveglianza passiva non rappresentano prove conclusive di una relazione causa-effetto tra farmaco ed evento, ma sono utili strumenti per fornire un'informazione precoce su un possibile problema di sicurezza

za legato all'utilizzo dei farmaci in commercio.

Che cosa fare in caso di ginecomastia

Qualora si sospetti una ginecomastia indotta da farmaco, è opportuno valutare la possibilità di sospendere la terapia in corso. In alcuni casi può essere utile la riduzione del dosaggio o la sostituzione del farmaco sospetto con un altro appartenente alla stessa classe o che abbia una associazione più debole con l'insorgenza di ginecomastia.³ L'esame mammografico permette di distinguere con certezza una pseudoginecomastia da una ginecomastia vera. Esami di laboratorio sono invece necessari per individuare possibili altre cause, con controllo della funzione renale, epatica e tiroidea e titolazione degli ormoni circolanti.²

La ginecomastia iatrogena è generalmente reversibile entro 6 mesi-1 anno dall'insorgenza. Se la sospensione del farmaco durante questo periodo non risultasse sufficiente o non fosse attuabile (per esempio con gli antiandrogeni), può essere presa in considerazione la possibilità di iniziare una terapia a base di tamoxifene 20 mg al giorno. Infatti, benché questo farmaco non sia approvato per tale indicazione, i dati di letteratura suggeriscono un tasso di risposta che si aggira intorno al 50-80% dei casi, con i primi segni di miglioramento riscontrabili dopo circa un mese di trattamento.³ Nei rari casi in cui sia il *dechallenge* del farmaco sia la terapia con tamoxifene risultassero inefficaci, in accordo con le necessità del paziente, si può ricorrere alla chirurgia o alla radioterapia.

Giuseppe Roberto, Mauro Melis e Chiara Biagi

CreVIF, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Farmacologia Clinica e Sperimentale, Università di Bologna

Bibliografia

1. Surgeon 2009;7:114-9 **CDI NS**
2. <http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>
3. Expert Opin Drug Saf 2012;11:779-95 **CDI □□□**
4. Pharmacotherapy 2012;32:1123-40. **CDI NS**
5. Brit Med J 1994;308:503-6. **CDI □□□**
6. <http://www.agenziainfarmaco.gov.it/it/content/elenco-dei-segnali>



Anticorpi diretti contro i farmaci anti TNF

Lo sviluppo di anticorpi rivolti contro i farmaci anti TNF comporta un aumento del rischio di interruzione del trattamento e di reazioni di ipersensibilità.

A queste conclusioni giunge una revisione sistematica¹ condotta da ricercatori spagnoli che hanno selezionato la letteratura scientifica alla ricerca di lavori mirati a valutare la comparsa di anticorpi in corso di terapia con farmaci anti TNF e alle loro conseguenze su sicurezza ed efficacia.

L'uso dei biologici e in particolare degli anticorpi monoclonali anti TNF è diventato sempre più diffuso nelle malattie infiammatorie croniche immunomediate, poco si sa finora però sullo sviluppo di anticorpi in risposta a queste terapie, evento che non è poi così raro.

Partendo da 10.728 possibili articoli di interesse, i revisori alla fine hanno identificato 59 studi con le caratteristiche desiderate. In tutti i casi considerati (pazienti con artrite reumatoide, malattie infiammatorie

croniche intestinali, spondiloartropatie) i soggetti che avevano sviluppato anticorpi contro il farmaco impiegato avevano più spesso un rischio di reazioni da ipersensibilità dopo l'infusione rispetto a quelli senza anticorpi (odds ratio 3,97, limiti di confidenza al 95% da 2,36 a 6,67). Solo nel caso dell'artrite reumatoide i pazienti con anticorpi andavano anche più spesso incontro a un abbandono del trattamento (odds ratio 3,53, limiti di confidenza al 95% da 1,60 a 7,82).

In pratica, l'uso di inibitori del TNF può accompagnarsi allo sviluppo di anticorpi, con possibili effetti avversi. Dalla revisione è emerso anche che nei soggetti trattati in contemporanea con un farmaco che modifica il decorso della malattia il rischio di sviluppare anticorpi contro i farmaci anti TNF si riduceva significativamente, per cui il consiglio è di impostare una terapia composita che associ i due tipi di farmaco.

1. *JAMA Intern Med* 2013;DOI:10.1001/jamainternmed.2013.7430 **CDI** ■■■

Sulfoniluree e rischio cardiovascolare

La sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è ancora incerta e occorrono studi ben disegnati e sul lungo termine per avere una risposta definitiva al riguardo. E' questa la conclusione di una revisione sistematica con metanalisi condotta da tre clinici dell'Ospedale Careggi di Firenze.¹ Il controllo della glicemia nei soggetti diabetici sembra associarsi a una riduzione nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, molto si discute però sull'influenza che i diversi farmaci antidiabetici possono avere sul rischio cardiovascolare. Alcuni, come il rosiglitazone, sono stati riconosciuti responsabili di aumentare tale rischio, altri, come la metformina, il pioglitazone o i gliptidi potrebbero avere un'azione cardioprotettiva al di là dell'effetto ipoglicemizzante. La sicurezza delle sulfoniluree da questo punto di vista è discussa, in quanto in letteratura ci sono dati contrastanti. Dal punto di vista biologico, le sulfoniluree interferiscono a livello miocardico con un canale del potassio ATP-sensibile modificando l'abilità dei miocardiociti ad adattarsi all'ischemia.

Per questo è stata condotta la revisione che ha selezionato 115 studi controllati e randomizzati che fornivano dati su rischio cardiovascolare, infarto, ictus e mortalità

nei soggetti trattati con sulfoniluree. Se confrontate a tutti gli altri antidiabetici nel loro insieme, le sulfoniluree non aumentavano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (odds ratio 1,08, limiti di confidenza al 95% da 0,86 a 1,36, $p=0,52$), mentre tale rischio aumentava a confronto dei gliptidi (odds ratio 1,85, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 2,87, $p=0,005$). Nel confronto con tutti gli altri antidiabetici, le sulfoniluree si associavano comunque a un aumento significativo del rischio di ictus (odds ratio 1,28, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,60, $p=0,026$) e di morte (odds ratio 1,22, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 1,49, $p=0,047$).

Dall'analisi dei dati sembra emergere quindi un quadro nel quale le sulfoniluree porterebbero a un aumento della mortalità e dei casi di ictus. I ricercatori stessi, però, nel loro commento pongono in guardia da un'interpretazione affrettata dei risultati: molti studi in letteratura hanno infatti diversi difetti metodologici e spesso non riportano adeguatamente i dati di sicurezza cardiovascolare. Di qui la necessità di ulteriori studi che possano gettare luce sul rapporto tra sulfoniluree, cuore e vasi.

1. *Diabet Obesity Metab* 2013;DOI:10.1111/dom.12116 **CDI** ■■■

Clozapina e sindrome serotoninica

La brusca sospensione della clozapina può causare una sindrome serotoninica, specie se concomitante a un trattamento che aumenta la disponibilità di serotonina. La segnalazione viene da un *case report* osservato al Boston Medical Center.¹

Una donna di 47 anni, affetta da schizofrenia, è stata ricoverata nell'ospedale per la comparsa di nausea e vomito. In tale occasione, per un errore legato all'inaccuratezza dell'elenco dei farmaci con i quali la donna era in terapia, le è stata interrotta la terapia cronica con clozapina (100 mg alla sera) mentre è stata proseguita la terapia che aveva in atto con citalopram (10 mg la sera). Grazie a infusioni di liquidi e antiemetici, i disturbi gastrointestinali della paziente sono migliorati, ma al quinto giorno di ricovero la donna è stata trovata nel suo letto non responsiva, in coma, con ipersalivazione, iperreflessia e clono indotto dallo stimolo. Sulla base dei sintomi è stata posta una diagnosi di sindrome serotoninica ed è stata perciò iniziata una terapia con ciproptadina che dopo solo 4 ore ha riportato la situazione alla normalità, con paziente orientata nel tempo e nello spazio e stato mentale normale.

Solo l'analisi della terapia pregressa ha potuto svelare l'errore di omissione di terapia che era stato commesso e di interpretare così il quadro clinico. La clozapina è un antipsicotico atipico la cui efficacia è attribuita all'azione antagonista sui recettori 2 della serotonina. La sua interruzione improvvisa nel caso specifico ha causato una *up regulation* dei recettori serotoninergici, che erano prima inibiti; contemporaneamente l'uso del citalopram, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, ha favorito un iperaccumulo di serotonina, con le conseguenze cliniche che sono state osservate. Il ricorso alla ciproptadina, che agisce bloccando i recettori 2 della serotonina, ha riportato la situazione alla normalità.

Secondo gli autori sono pochissimi i casi a oggi descritti di questa evenienza. Qualora occorra sospendere la terapia con clozapina, l'interruzione deve essere graduale (in alcune settimane), mai improvvisa, tranne nei casi in cui ci sia un'emergenza (per esempio la comparsa di una agranulocitosi) e in questi casi bisogna sottoporre il paziente a uno stretto monitoraggio e intervenire con la ciproptadina qualora ci sia il sospetto di una sindrome serotoninica.

1. *JAMA Neurol* 2013;DOI:10.1001/jamaneurol.2013.95 **CDI** □□□



Digossina sierica troppo alta

Per ridurre la tossicità da digossina è fondamentale che i laboratori di analisi recepiscono i risultati degli studi più recenti sul *range* ottimale di concentrazione sierica, condizione che, almeno negli Stati Uniti, sembra essere ben lontana nella realtà di tutti i giorni.

Il dosaggio delle concentrazioni di un farmaco nel sangue può essere richiesto per garantire che sia nei livelli terapeutici, e quindi efficace, ma ha rilevanza anche in termini di sicurezza, anche se questo viene spesso dimenticato. E' il caso della digossina: nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 45% il beneficio clinico si ottiene a concentrazioni sieriche tra gli 0,5 e gli 0,8 ng/ml, inoltre dosi superiori agli 1,2 ng/ml si sono dimostrate pericolose nelle donne e dosi troppo alte si associano comunque a un aumento della mortalità.

Alcuni ricercatori statunitensi hanno spedito un questionario a un centinaio di ospedali negli Stati Uniti per avere informazioni sul *range* terapeutico indicato dal loro laboratorio di analisi per la digossina sierica.¹ In totale hanno risposto 60 laboratori, oltre la metà dei quali forniva come *range* di riferimento un valore tra 0,8 e 2,0 ng/ml, ben al di sopra quindi dei livelli di sicurezza. Alla domanda se il *range* terapeutico si correlasse all'efficacia clinica il 76% ha risposto di no oppure che non lo sapeva; tra coloro che hanno dato una risposta positiva a questa domanda, solo un laboratorio aveva un *range* terapeutico con un limite massimo inferiore a 1 ng/ml e quindi corretto.

Nel loro commento gli autori sottolineano come ci sia un notevole problema di dis-

seminazione delle informazioni quando si parla di sicurezza dei farmaci. Il *range* terapeutico indicato come adeguato dalla maggior parte dei laboratori esaminati è ancora quello mutuato da uno studio del 1969, ma ricerche della metà degli anni Duemila hanno fornito i nuovi livelli per efficacia e sicurezza, recepiti per altro dalle linee guida internazionali ma evidentemente non nella pratica clinica corrente.

1. *JAMA Intern Med* 2013;2013;june 24:e1-e2.



Reazioni avverse e politerapia

Il rischio di reazioni avverse aumenta con l'aumentare del numero di farmaci usati e questo è tipico nel soggetto anziano, ora però una ricerca condotta oltreoceano sembra puntare il dito, oltre che sul numero di farmaci, anche sul numero di modifiche alla terapia fatte nel corso del tempo.¹ La complessità di una politerapia, specie nell'anziano, porta spesso a problemi di *compliance*, di confusione tra le varie medicine, di reazioni avverse, che sono più frequenti nel primo periodo di assunzione di un farmaco.

Per fotografare la poliedricità di questo fenomeno, alcuni ricercatori californiani hanno usato i dati dell'US Department of Veterans Affairs, mettendo in relazione i pazienti con il numero di farmaci assunti in maniera cronica. Al momento dell'arruolamento nello studio è stato valutato il numero di farmaci presi da ciascuno dei 350.415 veterani sottoposti allo studio (età media 74 anni). Nell'anno successivo sono

state registrate tutte le variazioni di terapia rispetto alla partenza e in particolare: l'aggiunta di nuovi farmaci, la reintroduzione di farmaci già usati in precedenza ma non al momento di inizio dello studio, l'interruzione di terapie in atto, la sospensione di farmaci poi ripresi e le modifiche di dose di un farmaco già in terapia.

Alla partenza ogni paziente assumeva da 3 a 6 medicine (mediana 4) in maniera cronica. A distanza di un anno non è aumentato significativamente il numero mediano di farmaci (il 77% dei pazienti prendeva o una medicina in più o una in meno rispetto a 12 mesi prima) ma si è osservato un numero significativo di cambiamenti nella terapia: globalmente, l'88% dei pazienti aveva avuto almeno il cambiamento di un farmaco e il 12% aveva avuto 10 o più cambiamenti di terapia.

Il tipo più frequente di modifica della terapia era l'aggiunta di un nuovo farmaco mai usato prima (61% dei casi), ma erano frequenti anche le interruzioni (58%) e i cambiamenti di dose (51%).

Secondo i ricercatori quindi non è solo il numero dei farmaci (rimasto uguale nell'arco di un anno) ma sono soprattutto le modifiche di terapia a porre i pazienti anziani a rischio di reazioni avverse. Quando i farmaci vengono iniziati, oppure sospesi o aumentati nella dose, si crea infatti una situazione di aumentato rischio di reazioni avverse legate alla possibile confusione o alla mancata aderenza alla terapia. Gli autori perciò consigliano particolare attenzione nei pazienti anziani in politerapia in cui si modifica il trattamento.

1. *JAMA Intern Med* 2013;DOI:10.1001/jamainternmed.2013.7060 CDI □□□



Noretisterone e parestesie

L'analisi della segnalazione spontanea ha fatto emergere una potenziale associazione tra l'uso di noretisterone e l'insorgenza di parestesie.

Uno studio recente ha raccolto tutte le segnalazioni spontanee di parestesie da progestinici orali presenti nel database VigiBase dell'Organizzazione mondiale della sanità.

Il VigiBase ha raccolto, dal 1972 a giugno 2012, 920 *case report*.¹ Il gruppo dei progestinici (ATC G03AC) ha avuto il più alto numero di segnalazioni (864) rispetto agli altri ATC considerati. L'analisi di disproporzionalità ha mostrato che solo il noretisterone era statisticamente associato alle parestesie.

L'associazione tra noretisterone e parestesie, sebbene al limite della significatività statistica e numericamente contenuta, deve

essere valutata nella pratica clinica perché le parestesie possono compromettere la qualità di vita delle donne che sono in trattamento.

I progestinici, in particolare per il loro utilizzo contraccettivo, sono rivolti a donne sane che accettano poco volentieri il verificarsi di reazioni avverse.

Le parestesie possono essere causate da diversi farmaci, per cui, nel caso di un paziente in politerapia, si deve prendere in considerazione la possibilità che la reazione avversa sia causata anche da noretisterone.

Ulteriori dati sarebbero utili per confermare o meno l'ipotesi di un effetto di classe.

1. *Expert Opin Drug Saf* 2013;DOI:10.1517/14740338.2013.798298. CDI NS



Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Luca Pellizzari**,
III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Cadute da farmaci

Le cadute rappresentano un comune e complesso quadro di patologia geriatrica.¹ Circa il 30% degli anziani che vivono in comunità cade almeno una volta all'anno, metà di essi va incontro a cadute ripetute.¹⁻² La percentuale è maggiore nelle fasce di età più avanzate e nei soggetti istituzionalizzati.³ Le cadute e le loro complicanze sono una delle principali cause di morte negli anziani, inoltre possono portare a declino funzionale, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e a elevati costi sanitari.³⁻⁴

L'individuazione e la correzione dei fattori di rischio è in grado di ridurre significativamente il rischio futuro di cadute.³ Nonostante questa evidenza, la prevenzione delle cadute è stata pochissimo utilizzata nella pratica clinica.⁵

Il rischio di caduta è multifattoriale, legato a fattori intrinseci ed estrinseci all'anziano.¹

Molti farmaci d'uso comune sono significativamente correlati alle cadute nei pazienti anziani essendo uno dei più importanti fattori di rischio estrinseci.¹⁻⁵

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci cambiano con l'invecchiamento.⁴ Nell'anziano vi è un incremento della massa grassa totale con aumento dell'emivita dei farmaci lipofili; negli anziani fragili e malnutriti l'albumina sierica è spesso ridotta con aumento della frazione libera dei farmaci; vi sono inoltre alterazioni della funzionalità epatica e renale che

possono alterare l'azione dei farmaci. Tutti questi fattori, associati alla comorbilità, alla polifarmacoterapia e all'aumento delle prescrizioni inappropriate rendono l'anziano più soggetto alle reazioni avverse da farmaci, quali le cadute.⁴

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra specifici farmaci e classi di farmaci e la probabilità di cadute. Nel 1999 è stata pubblicata un'ampia metanalisi di studi condotti tra il 1966 e il 1996.⁶ Da allora alcuni studi sono stati pubblicati al fine di aggiornare questi dati iniziali. L'acronimo FRID (Fall Risk Increasing Drugs) è stato usato per la prima volta da Van der Velde per identificare una lista di farmaci associati al rischio di caduta.⁷ I FRID più comunemente prescritti sono farmaci per le malattie cardiovascolari, benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, antiparkinsoniani e oppioidi (vedi Tabella 1),⁸ che identifica 156 fattori di rischio associati alle cadute nei pazienti di età superiore ai 60 anni: 13 sono fattori estrinseci, 32 fattori iatrogeni, 57 fattori legati alla storia clinica, 29 fattori relativi alle caratteristiche fisiche del paziente e infine 25 fattori legati alle caratteristiche socio-demografiche. La tabella 1 mostra i rapporti di rischio (odds ratio) per i fattori iatrogeni.⁸

Indubbiamente per ridurre il rischio di cadute nell'anziano si deve agire su più fronti, ma è indispensabile ricordare che i farmaci sono uno dei fattori di rischio maggiormente modificabili per prevenire le cadute e le lesioni conseguenti.^{5,9} Già nel 1994 uno studio aveva rilevato che ridurre il numero di farmaci a 4 o meno è una delle strategie principali per ridurre il rischio di cadute negli anziani che vivono in comunità.¹⁰

Per quanto riguarda le prescrizioni inappropriate, molto frequenti nell'anziano,¹¹ è interessante notare che due dei principali strumenti di screening, i criteri di Beers e gli STOPP and START, hanno dedicato una sezione speciale ai farmaci che possono essere implicati nelle cadute, consigliando di valutare attentamente la sospensione di questi farmaci.^{12,13}

Luca Pellizzari¹, Ermelinda Viola²

¹ III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

² Servizio di Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

Fattori di rischio iatrogeno per cadute	Odds ratio (limiti di confidenza al 95%)
Consumo di farmaci (si/no)	4,24 (3,06-5,88)
Lassativi	2,03 (1,52-2,72)
Farmaci psicotropi	1,74 (1,56-1,95)
Polifarmacoterapia	1,71 (1,50-1,96)
Benzodiazepine	1,61 (1,35-1,93)
Antidepressivi	1,59 (1,43-1,75)
Antiepilettici	1,56 (1,28-1,90)
Antiparkinsoniani	1,55 (1,21-1,97)
Ipnocici	1,53 (1,40-1,68)
Digossina (glicosidi digitalici)	1,48 (1,11-1,99)
Narcotici	1,43 (1,27-1,61)
Tranquillanti	1,42 (1,21-1,67)
Farmaci metabolici ed endocrini	1,39 (1,20-1,62)
Antipsicotici	1,37 (1,16-1,61)
Analgesici	1,33 (1,07-1,65)
Antinfiammatori	1,25 (1,11-1,42)
ACE inibitori	1,21 (1,15-1,28)
Vasodilatatori	1,12 (1,04-1,21)
Antipertensivi	1,10 (1,05-1,16)

Tabella 1 - Odds ratio di cadute per i fattori di rischio iatrogeni

Bibliografia

1. Med Clin N Am 2006;90:8-824. **CDI NS**
2. N Engl J Med 1988;319:1701-7 **CDI NS**
3. Age Aging 2006;35(s2):ii37-41. **CDI NS**
4. Drugs Aging 2012;29:359-76. **CDI NS**
5. J Gen Intern Med 2006;21:117-22. **CDI NS**
6. J Am Geriatr Soc 1999;47:30-9. **CDI NS**
7. Br J Clin Pharmacol 2007;63:232-7. **CDI ■■■**
8. Geriatr Gerontol Int 2013;13:250-63. **CDI □□□**
9. Arch Intern Med 2009;169:1952-60. **CDI □□□**
10. N Engl J Med 1994;331:821-7. **CDI NS**
11. Drugs Aging 2012;29:437-52. **CDI NS**
12. J Am Geriatr Soc 2012;60:616-31. **CDI ■■■■**
13. Int J Pharmacol Therapeut 2008;46:72-83.



Mario e Maria, un uguale destino

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

La storia di Maria

Maria, 59 anni, ha sempre goduto di buona salute. Si presenta in Pronto soccorso per la comparsa di ittero, dolore addominale con nausea ed episodi di vomito. I sintomi sono comparsi la sera precedente, a seguito dell'assunzione di una compressa di paracetamolo più codeina per iperpiressia. La paziente nega la presenza di prurito, ematemesi o melena. Maria è defedata, dispnoica, itterica, obnubilata e sofferente. Agli esami ematici si rilevano: emoglobina 5,6 g/dl, ematocrito 18%, bilirubina totale 15 mg/dl (diretta 6,3 mg/dl, indiretta 9,4 mg/dl), LDH 1.724 U/l, AST 407 U/l, ALT 339 U/l, piastrine 147.000/mm³, D dimero 5.276. La grave anemia, di probabile natura emolitica, si accompagna anche a un quadro di ipotensione e instabilità emodinamica. Alla visita infettivologica viene esclusa una epatite di natura virale o tossica. Il test di Coombs, effettuato nel sospetto di una anemia autoimmune, risulta positivo. A una successiva valutazione degli esami ematici si osserva un peggioramento dei valori (emoglobina 3,2 g/dl, ematocrito 9,4%). Alla visita cardiologica viene posto il sospetto di tromboembolia polmonare con controindicazione assoluta alla trombolisi vista la presenza della grave anemia. Il quadro clinico depone per la comparsa di una coagulazione intravascolare disseminata a esordio iperacuto. Trattata in rianimazione, la paziente migliora e viene dimessa dopo alcune settimane.

La storia di Mario

Mario, un bambino di 3 anni, viene ammesso in Pronto soccorso con il sospetto di un'anemia emolitica autoimmune. Qualche ora prima, per la comparsa di febbre, ha iniziato una terapia con paracetamolo sciroppo. Dopo l'assunzione della prima dose (20 mg/kg) ha sviluppato malessere, ittero ed ematuria. Gli esami ematici evidenziano la presenza di anemia (emoglobina 4,5 g/dl), iperbilirubinemia indiretta (8,1 mg/dl) e una riduzione dei livelli di aptoglobina (<6 mg/dl). Il test di Coombs è positivo. L'esame delle urine mette in luce la presenza di emoglobinuria (Hb>8 mg/dl). Mario è ipototonico, poco responsivo agli stimoli, con cute fredda e itterica e francamente sofferente. Viene quindi impostato un trattamento di supporto associato a corticosteroidi ad alte dosi. Il paziente risponde alla terapia, migliorando progressivamente fino alla dimissione alcune settimane dopo.

Rara ma potenzialmente fatale

La comparsa di anemia emolitica autoimmune è una reazione avversa associata a diversi farmaci.¹ La frequenza non è nota e, sebbene alcuni studi valutino un'incidenza intorno a 1 caso per milione di abitanti, è probabile che il dato sia sottostimato.¹ I farmaci principalmente imputati sono gli antibiotici appartenenti alla classe delle cefalosporine.^{1,2} Entrambi i pazienti erano in trattamento con paracetamolo. Sebbene il farmaco assunto da Maria contenesse anche codeina, tale prodotto non è mai stato associato ad anemia emolitica autoimmune e risulta quindi più verosimile attribuire tale reazione al paracetamolo.^{1,2} In entrambi i casi l'algoritmo di Naranjo indicava una possibile relazione tra la somministrazione e la comparsa della reazione avversa.

I *report* di anemia emolitica autoimmune da paracetamolo sono molto rari. Infatti, a oggi, è presente un solo *case report* riguardante questa situazione clinica.³ Due ulteriori *report* riguardano invece soggetti con un fattore predisponente come il deficit congenito della G6PD e una emolisi a genesi probabilmente non autoimmune.^{4,5} All'interno di un progetto di vigilanza durato 10 anni sono stati identificati 134 casi di anemia emolitica autoimmune indotta da farmaci, di cui tre imputabili a paracetamolo.⁶

Il meccanismo patogenetico non è completamente chiaro. Sembra tuttavia verosimile un meccanismo che prevede il legame tra il farmaco e un elemento della membrana dell'eritrocita. Il prodotto di tale legame viene poi riconosciuto come *non self* e attaccato dal sistema immunitario. Questa reazione può arrivare a determinare una reazione crociata con l'elemento della membrana non legato al farmaco.^{1,2} Tale reazione determina una lisi eritrocitaria intravascolare capace di liberare sostanze in grado di attivare la cascata coagulativa, favorendo la com-

parsa di trombosi venosa e di coagulazione intravascolare disseminata (DIC). La DIC è un evento clinico raramente osservato in associazione con anemia emolitica autoimmune, specie da trasfusioni.⁷ Sono stati anche descritti casi di DIC associati ad anemia emolitica autoimmune a seguito di somministrazione di ceftriaxone⁸, di paracetamolo (*Focus* maggio 2006) e di infezione virale a eziologia ignota.⁹ Sebbene siano stati ipotizzati diversi meccanismi patogenetici della DIC in pazienti con anemia emolitica autoimmune¹⁰ manca ancora una chiara spiegazione per tale fenomeno. A oggi non sono ancora stati riportati complicazioni di questo tipo a seguito della somministrazione di paracetamolo. In entrambi i casi non sono però facilmente identificabili altre cause che possano aver determinato le situazioni cliniche descritte.

**Paolo Pellegrino¹, Carla Carnovale¹, Stefania Antoniazzi¹,
Valentina Perrone¹, Marta Gentili¹, Dionigi Salviati¹
e Sonia Radice¹**

¹ UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, AO L. Sacco-Polo Universitario, Milano

Bibliografia

1. Blood Rev 2010;24:143-50. CDI ■□□
2. Expert Opin Drug Saf 2009;8:73-9. CDI NS
3. JAMA 1976;236:2777-8. CDI NS
4. Acta Haematol 1983;69:358-9. CDI NS
5. Acta Haematol 1982;67:228. CDI NS
6. Br J Haematol 2011;154:644-53. CDI NS
7. Transfusion 1994;34:248-52. CDI NS
8. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1116-7. CDI NS
9. Pediatr Blood Cancer 2011;57:329-31. CDI □□□
10. Transfus Med 2008;18:377-8. CDI NS



>> segue da pagina 1

E' interessante notare come i vaccini vengano percepiti in maniera completamente diversa dagli antibiotici. I loro benefici non sono ovvi per le persone perché la maggior parte di loro non ha mai visto un caso di difterite, poliomielite, tetano o anche morbillo.

Tuttavia molte persone si preoccupano enormemente degli effetti avversi dei vaccini. In Gran Bretagna abbiamo visto più volte cali drammatici nelle vaccinazioni proprio a causa del timore di effetti avversi – per esempio l'autismo con il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia, e i danni cerebrali con il vaccino contro la pertosse. Le persone sanno poco o nulla della immunità di gregge (cioè quella per cui la vaccinazione di una parte cospicua di una popolazione copre anche gli individui non vaccinati, ndr) e anche se la conoscono sono tentate di essere ciò che gli economisti chiamano "free-rider", che godono dei benefici dell'immunità di gregge senza esporre i propri figli a qualunque pericolo possano avere i vaccini.

Gli atteggiamenti nei confronti dei farmaci cronici – come statine, antipertensivi e antidepressivi – sono complicati. Le persone in Gran Bretagna, ma ciò vale ovunque, non amano prendere farmaci a lungo termine, tant'è vero che talvolta l'aderenza alla terapia è scarsa. Per esempio le donne in menopausa che in Gran Bretagna prendevano la terapia ormonale sostitutiva non erano molte rispetto a quelle americane, ma ciò era dovuto soprattutto alla riluttanza a prendere farmaci a lungo termine per un evento naturale, piuttosto che alla preoccupazione degli effetti avversi.

C'è stato un periodo in Gran Bretagna nel quale le benzodiazepine erano percepite come un farmaco molto utile e privo di effetti avversi. Milioni di persone, specie donne, le prendevano a lungo termine e sono stati i *media* più che i medici a rivelare quanto potessero essere pericolose. Da allora ci sono state molte campagne di educazione sanitaria sui pericoli associati all'uso a lungo termine delle benzodiazepine, ma ciononostante molte persone continuano a prenderle a lungo termine.

Gli antidepressivi sono diventati tra i farmaci psicoattivi più popolari. Nella sola Inghilterra le prescrizioni di antidepressivi sono aumentate da 9 milioni nel 1991 a 24,3 milioni nel 2001 e a 46,7 milioni nel 2010. Abbiamo quasi raggiunto la cifra di una prescrizione per abitante. Le persone sono coscienti del fatto che questi farmaci possano avere effetti avversi, ma li vedono come sicuri in quanto pensano che i benefici superino di gran lunga i rischi. Di fatto i benefici,

particolarmente per le persone che hanno una depressione lieve, sono piccoli se non inesistenti. Quindi probabilmente troppe persone stanno prendendo antidepressivi in parte perché pensano che siano farmaci del tutto sicuri.

Anche le statine sono diventate molto diffuse: circa 7 milioni di persone in Gran Bretagna sono attualmente in terapia. Le persone pensano che siano quasi completamente sicure e forse non hanno completamente torto. Sono milioni anche quelle che prendono farmaci antipertensivi e queste sono forse più consapevoli che possono non essere farmaci sicuri, e questa può essere una delle ragioni della scarsa aderenza alla terapia.

Come ho detto, noi sappiamo che molte persone in Gran Bretagna stanno prendendo 8 o più farmaci da prescrizione e molte di queste combinano i farmaci con alcol, caffeina e altre sostanze. Esse sono probabilmente consapevoli che più farmaci prendono maggiore è il rischio di interazioni ed effetti avversi, e ciò può spiegare come mai il loro modo di prendere i farmaci possa essere erratico. Quando ero studente incontrai un'anziana signora che teneva tutti i suoi farmaci in un grosso barattolo di caramelle e non li prendeva regolarmente ma infilava la mano nel barattolo selezionandone alcuni e prendendoli quando non si sentiva bene. Io sospetto che tali pratiche continuino.

La mia conclusione è che la Gran Bretagna – come la maggior parte dei paesi – è inondata di farmaci e che sebbene i cittadini britannici siano ben consapevoli che alcuni di essi possano essere pericolosi, hanno generalmente le idee confuse sul rapporto benefici/rischi. Ciò significa che molte persone possono esporsi ai rischi legati ai farmaci anche quando possono in realtà attendersi da questi pochi benefici o addirittura nessuno.

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)
 CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XIX - n. 77, luglio 2013

Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009
 Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

Direttore responsabile: Giampaolo Velo

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni

Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro⁴

C. Biagi², A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni³, U. Moretti⁴,
 D. Motola², AL. Rivolta³, G. Roberto², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto³, L. Sportiello¹
¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Emilia-Romagna, ³ Centro FV Lombardia,
⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

E. Arzenton¹, C. Barbui², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴,
 M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari², M. Tuccori⁵,
 A. Vannacci², E. Viola¹

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti, ⁵ Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
 tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, Verona

Redazione
 c/o Servizio di Farmacologia, AOUI 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.farmacovigilanza@ateneo.univr.it

sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza*

è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL
 CHLORINE
FREE
 GUARANTEED