



AZIENDA USL VALLE D'AOSTA

**S.C. FARMACIA – CENTRO REGIONALE
DI FARMACOVIGILANZA**

*Periodico d'informazione sulla
farmacovigilanza*

S.C. Farmacia – Centro Regionale di Farmacovigilanza

Tel 0165-544446

e-mail farmacia@ausl.vda.it

SOMMARIO:

- **Analisi delle segnalazioni del periodo gennaio 2021 - aprile 2022.**
- **Un caso di dissezione dell'arteria vertebrale a seguito di vaccinazione anti Covid-19.**
- **Gli effetti indesiderati anticolinergici nel paziente anziano.**
- **L'esposizione ai farmaci in gravidanza: uno studio francese.**
- **Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti Covid-19: focus sulla vaccinazione eterologa.**
- **Iponatriemia e ipoglicemia: due effetti indesiderati poco noti del tramadolo.**
- **Acido valproico e derivati: attenzione alle iponatriemie.**
- **Alterazioni del gusto indotte da farmaci.**

• **Analisi delle segnalazioni del periodo gennaio 2021 - aprile 2022.**

Nel periodo gennaio 2021 - aprile 2022 il CRFV ha ricevuto e trasferito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 193 segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR).

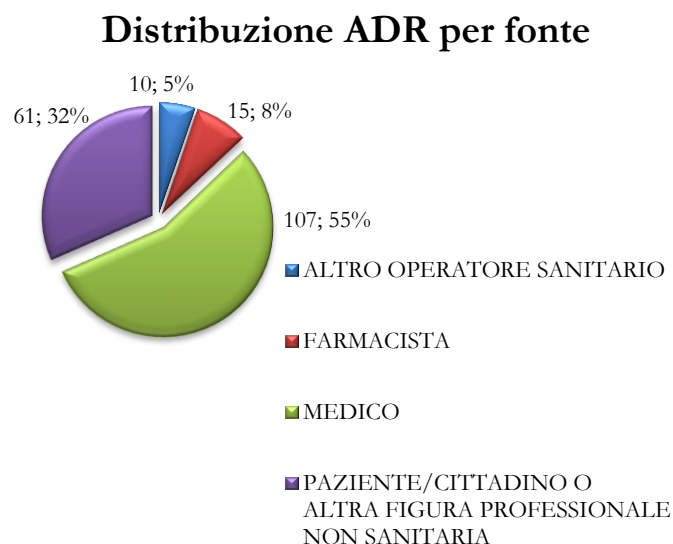
Di queste, la maggior parte ha interessato pazienti di sesso femminile e di età compresa tra i 18 e i 64 anni, come si evince dalle tabelle che seguono.

Sesso	N. segnalazioni
M	61
F	131
Non noto	1

Fascia d'età	N. segnalazioni
0 - 13	5
18 - 64	141
65 - 93	38
Non noto	9

Com'era prevedibile, con l'inizio della campagna vaccinale sono largamente

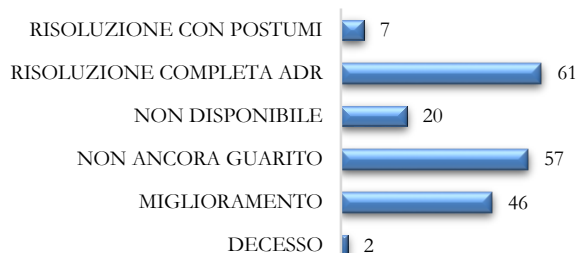
prevalenti le segnalazioni inerenti vaccini anti-Covid (*Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Janssen*), che contano per l'87% del totale. La maggioranza delle segnalazioni proviene da medici, ma è apprezzabile la proporzione derivante dai cittadini. Seguono, con una quota residuale, farmacisti e altri operatori sanitari.



Quanto alla gravità, 138 segnalazioni (72%) erano riferite ad eventi non gravi. Nelle 55 segnalazioni connotate come gravi, il criterio selezionato era nell'ordine: *altra condizione clinicamente rilevante (40%), ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione (29%), invalidità grave o permanente (14%), pericolo di vita (13%) e decesso (4%)*. A tal proposito, va precisato che la gravità è attribuita dal segnalatore, compreso il cittadino, pertanto non sempre individua una reale rilevanza clinica dell'evento in causa.

Il grafico che segue mostra la distribuzione degli eventi segnalati in base all'esito. Nello specifico, per 61 eventi (32%) vi è stata una risoluzione completa, in 57 casi (29%) l'interessato non era ancora guarito e in 46 occasioni (24%) si è registrato un miglioramento. In 20 circostanze, il 10% del totale, non vi erano informazioni disponibili sull'esito, mentre 7 eventi (4%) sono

Distribuzione ADR per esito



stati caratterizzati da una risoluzione con postumi. Due eventi, ovvero l'1% delle segnalazioni, sono esitati in un decesso. Va precisato che l'esito delle segnalazioni è regolarmente aggiornato mediante la richiesta di informazioni di follow-up.

In conclusione, dall'analisi delle segnalazioni raccolte su base regionale non sono emerse sino ad oggi differenze apprezzabili rispetto all'andamento nazionale, esaurientemente descritto nei *Rapporti AIFA sulla Sicurezza dei Vaccini anti Covid-19*, con una netta prevalenza di eventi attesi e non gravi.

• Un caso di dissezione dell'arteria vertebrale a seguito di vaccinazione anti Covid-19.

Tra le numerose segnalazioni di sospetta reazione avversa ricevute dall'inizio della campagna vaccinale, alcune si sono distinte per la gravità e la natura, inusuale, dell'evento descritto.

Nell'aprile 2021 il CRFV ha ricevuto una segnalazione di sospetta reazione avversa al vaccino adenovirale *Vaxzevria* (Astrazeneca). Il paziente interessato, maschio di 45 anni, ha sviluppato il giorno seguente la vaccinazione una forte cefalea e parestesie all'emisoma sinistro, tali da portare alla sua

ospedalizzazione col sospetto di ischemia cerebrale.

Il CRFV si è adoperato per acquisire informazioni aggiuntive dal medico di medicina generale, che ha segnalato l'evento, e dal neurologo che ha preso in carico il paziente. La conclusione diagnostica è stata di ischemia cerebellare acuta a seguito di dissezione, verosimilmente spontanea, dell'arteria vertebrale destra.

Dall'approfondimento condotto è emersa la presenza di diversi fattori di

rischio per l'evento osservato, segnatamente familiarità, fumo, consumo (moderato) di alcolici e uno sforzo fisico intenso qualche ora prima dell'insorgenza dei sintomi. Si aggiunga che il CRFV non ha potuto reperire in letteratura alcuna evidenza a supporto di una relazione causale tra vaccinazione ed evento.

Sulla base di tali risultanze, sentito il parere di alcuni specialisti, il CRFV ha ritenuto di esprimersi in via preliminare valutando come non causalmente correlabili l'esposizione al vaccino e

l'evento osservato. Peraltro, a distanza di oltre un anno tale valutazione rimane valida: con l'eccezione della VITT, non è infatti emersa per *Vaxzevria* alcuna prova di un incremento della frequenza di eventi vascolari.

Concludendo, è doveroso per il sanitario segnalare un evento laddove sospetti (anche senza esserne certo!) un ruolo causale del farmaco, ma è altrettanto importante che chi, a vari livelli, esamina le segnalazioni sfugga alla logica del *post hoc, ergo propter hoc*.

• **Gli effetti indesiderati anticolinergici nel paziente anziano.**

Gli effetti anticolinergici, mediati dal blocco dei recettori colinergici muscarinici, rappresentano una parte consistente degli eventi avversi iatrogeni nel paziente anziano. Si riconoscono effetti periferici, come xerostomia e costipazione, ed effetti centrali, specie stati confusionali e disturbi cognitivi, che si associano a un elevato rischio di cadute e possono condurre, in ultima analisi, a una perdita di autonomia del paziente.

I medicinali con attività anticolinergica sono correntemente utilizzati per trattare patologie comuni come le BPCO, l'incontinenza urinaria e diversi disordini psichiatrici. E se è noto, ad esempio, che i neurolettici rivestono un ruolo di prim'ordine, è meno immediato il legame con altre classi. A tal proposito si consideri che gli anticolinergici inalatori assunti a lungo

termine (LAMA) possono avere un impatto sul SNC, a causa soprattutto delle alterazioni legate all'età.

Il SNC dei pazienti anziani è infatti più sensibile agli effetti anticolinergici per via della significativa riduzione dei neuroni e dei recettori colinergici, della riduzione del metabolismo epatico, del deterioramento della funzionalità renale e dell'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica. Diabete e ipertensione arteriosa sono ritenuti fattori in grado di favorire il passaggio dei farmaci attraverso la BEE, aumentandone così la concentrazione a livello cerebrale.

Ciò premesso, nel paziente anziano è auspicabile un'attenta valutazione del carico anticolinergico associato al regime farmacologico.

Tra gli strumenti che consentono una valutazione sistematica del carico anticolinergico vi è la scala proposta da Rudolph et al. (*Anticholinergic Risk Scale, ARS*), dalla quale si ottiene una stima quantitativa del rischio.

La scala di Rudolph prevede la suddivisione dei medicinali in 3 categorie, secondo il loro potenziale anticolinergico.

Laddove lo score ARS del regime farmacologico, ottenuto sommando il punteggio di ognuno dei medicinali che lo compongono, sia ≥ 3 , si stima che il 70% dei pazienti che vi sono esposti svilupperà almeno 2 effetti indesiderati di tipo anticolinergico.

In conclusione, di fronte a pazienti con disturbi delle funzioni cognitive,

Medications with anticholinergic effect		
Very strong 3 points per drug	Strong 2 points per drug	Moderate 1 point per drug
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-Levodopa
Atropine	Baclofen	Entacapone
Benzotropine	Cetirizine	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Metocarbamol
Ciproheptadine	Clozapine	Metoclopramide
Chlorpheniramine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Chlorpromazine	Desipramine	Paroxetine
Dicyclomine	Loperamide	Pramipexole
Diphenhydramine	Nortriptyline	Quetiapine
Fluphenazine	Olanzapine	Ranitidine
Hydroxyzine	Prochlorperazine	Risperidone
Hyoscyamine	Pseudoephedrine	Selegiline
Imipramine	Tolterodine	Trazodone
Mecizine		Ziprasidone
Oxybutynin		
Perphenazine		
Promethazine		
Thionidazine		
Thiothixene		
Tizanidine		
Trifluoperazine		

Scala del Rischio Anticolinergico secondo Rudolph et al.

specie se anziani, occorre considerare il possibile ruolo causale di medicinali con proprietà anticolinergiche, la cui prosecuzione dovrà essere valutata tenendo conto dei benefici, attuali e attesi, e degli ulteriori rischi che vi si associano.

Bibliografia

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie, BIP Occitanie 2021 28(4): 80 – 106, Décembre 2021.

- **L'esposizione ai farmaci in gravidanza: uno studio francese.**

L'esposizione ai farmaci in gravidanza e nel periodo che precede il concepimento è un tema particolarmente sensibile; alcuni medicinali possono infatti determinare conseguenze gravi e/o di lungo periodo nel nascituro.

Uno studio epidemiologico francese ha valutato la prescrizione di medicinali, durante la gravidanza e nei tre mesi

precedenti, su di un campione di 17.059 donne, osservate tra il 2015 e il 2016.

Ne è emerso che il 93% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione durante la gravidanza, con metà delle gestanti esposta a 8 o più medicinali. Il 60% delle donne è stato esposto ad almeno un farmaco nei tre mesi antecedenti il concepimento. Nondimeno, solamente il 13% e il 46%

della popolazione osservata ha beneficiato di una prescrizione di acido folico, importante per la prevenzione di difetti congeniti a carico del tubo neurale, rispettivamente prima della gravidanza e nel corso del primo trimestre.

Per quanto concerne medicinali ad azione psicotropa, il 13% delle donne ha ritirato almeno una confezione di metoclopramide, il 5% un ansiolitico/ipnotico, l'1,7% un antidepressivo e lo 0,6% un antipsicotico.

Venendo ai farmaci notoriamente teratogeni, 75 donne hanno ricevuto una prescrizione di retinoidi nei 3 mesi precedenti la gravidanza; 36 nel corso della stessa, 29 di loro nel primo trimestre. In 26 circostanze si è trattato di un retinoide per applicazione topica, in 3 casi di una formulazione sistemica.

Ancora, 8 donne hanno assunto acido valproico, 6 delle quali durante il primo trimestre. Va ricordato che l'acido valproico, rispetto agli altri antiepilettici, è associato a una maggior frequenza di disordini dello sviluppo neurologico e cognitivo, oltreché di malformazioni congenite.

Altre 4 donne hanno ricevuto antivitaminine K, farmaci noti per causare dismorfie facciali, calcificazioni dell'epifisi e anomalie del sistema nervoso centrale nel primo trimestre, cui si aggiunge, nelle fasi successive, il rischio di gravi emorragie placentari.

Venendo ai FANS, 314 donne li hanno assunti oltre il 6° mese, nonostante il rischio per il nascituro, a tale stadio, di ipertensione polmonare, insufficienza renale e chiusura prematura del dotto arterioso.

Infine, l'esposizione ad ACE inibitori e sartani è stata osservata in 39 donne, 5 delle quali li hanno assunti nel 2° e 3° trimestre, periodo in cui è provato il rischio per il nascituro di ipotensione, insufficienza renale, anuria, oligoamnios.

Un secondo studio francese si è focalizzato sui medicinali prescritti per trattare disturbi gastrointestinali, analizzando i dati di rimborso del periodo 2010 - 2018. Su oltre 6 milioni di donne osservate, 4,5 milioni hanno ricevuto uno dei medicinali in esame. Di queste, circa 2,2 milioni hanno assunto un farmaco per diminuire l'acidità gastrica, 3,1 milioni uno spasmolitico, 1,9 milioni un farmaco antinausea/antiemetico, 900 mila un lassativo e 600 mila un antidiarroico. Nel periodo considerato gli autori hanno riscontrato un aumento della prevalenza d'uso degli inibitori di pompa protonica, passata dal 34% del 2010 al 39% del 2018, e dei setroni. Va ricordato che il profilo di sicurezza di questi ultimi è gravato dal sospetto di malformazioni cardiache e palatoschisi nel primo trimestre di gravidanza.

Le evidenze sopra presentate mostrano che oggi le donne sono diffusamente esposte ai medicinali durante la gravidanza o poco prima del



concepimento. Peraltro, un numero non trascurabile di queste ancora assume medicinali notoriamente teratogeni o cui si associa una probabile o possibile tossicità a carico del nascituro. E' pertanto fondamentale, prima di

prescrivere tali farmaci a donne in età fertile, valutare anche le conseguenze di un'eventuale gravidanza, considerando sia il benessere della paziente sia la salute del nascituro.

Bibliografia

Les femmes enceintes encore très exposées à des médicaments en France. La Revue Prescrire, Avril 2022, Tome 42 n.462, pag. 279-281.

• Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti Covid-19: focus sulla vaccinazione eterologa.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) della nostra Regione ha recentemente partecipato, con AIFA e altri CRFV, alla redazione del *Rapporto Annuale sulla Sicurezza dei Vaccini anti Covid-19*.

L'approfondimento condotto dal nostro Centro, in collaborazione con i colleghi del CRFV del Piemonte, ha riguardato le sospette reazioni avverse a seguito di vaccinazione eterologa, intesa come la somministrazione di un vaccino differente da quello precedentemente ricevuto, come seconda dose o come *booster*.

Le segnalazioni estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e riguardanti uno schema di vaccinazione eterologa erano 730. Di queste, 435 erano riferibili alla somministrazione di un vaccino a mRNA (*Comirnaty* o *Spikevax*) a seguito di una prima dose del vaccino a vettore adenovirale *Vaxzevria*, 17 erano associate a una dose *booster* con vaccino a

mRNA dopo dose unica del vaccino *Janssen* e 278 erano relative alla somministrazione di due diversi vaccini a mRNA, con riferimento alla seconda dose e, soprattutto, alla dose di richiamo.

Complessivamente, le segnalazioni connotate come gravi erano 130, ovvero il 17,8% del totale. La frequenza relativa di reazioni gravi è maggiore per lo schema vaccinale costituito dalla somministrazione di un vaccino a mRNA dopo una dose di *Vaxzevria*. E' possibile che tale differenza sia dovuta, oltre che a una maggiore reattogenicità di tale schema misto, a un fenomeno di selezione a monte della dose *booster* (cui è essenzialmente riferibile lo schema eterologo a mRNA) derivante dall'esclusione di soggetti che abbiano manifestato una sospetta ADR grave a seguito della seconda dose.

Quanto al sesso, si conferma, per entrambi gli schemi di vaccinazione, la tendenza, già evidenziata nelle precedenti edizioni del rapporto, che vede una larga



prevalenza del genere femminile (33,1% per i maschi *vs* 66,9% per le donne).

La ripartizione per età mostra invece come, per entrambi gli schemi vaccinali, sia prevalente la fascia di popolazione con età pari o inferiore ai 50 anni che, per le segnalazioni riconducibili a uno *shift* da *Vaxzevria* verso un vaccino a mRNA, cresce fino a raggiungere il 68% del totale.

Tale riscontro suggerisce due considerazioni. In primo luogo, coerentemente col corpo di evidenze disponibili, i vaccini anti-Covid sono meglio tollerati nella popolazione anziana, anche dopo vaccinazione eterologa. Inoltre, è ipotizzabile che la differenza osservata tra i due schemi sia conseguenza della diffusa esposizione dei giovani adulti a una

seconda dose di vaccino a mRNA dopo la prima dose di *Vaxzevria*, dinamica derivante dall'evoluzione delle strategie vaccinali una volta emerso il rischio di VITT associato ai vaccini a vettore virale.

In conclusione, la tabella che segue presenta i 10 eventi più frequentemente segnalati, con evidenza del contributo di ognuno degli schemi di vaccinazione.

<i>Evento</i>	<i>Da Vaxzevria a mRNA</i>	<i>Da mRNA a mRNA</i>	<i>Da Janssen a mRNA</i>	<i>Totale</i>
Febbre	125	95	3	223
Cefalea	91	65	2	158
Dolore in sede di iniezione	46	27	1	74
Nausea	46	25	2	73
Piressia	34	23	3	60
Astenia	45	10	1	56
Dolore al braccio	25	24	0	49
Dolore muscolare	25	20	0	45
Brividi	21	22	1	44
Spossatezza	20	20	0	40

Bibliografia

Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 27/12/2020 - 26/12/2021, pagg. 45-47.

• Iponatriemia e ipoglicemia: due effetti indesiderati poco noti del tramadolo.

Il tramadolo è un oppioide, agonista dei recettori μ , che agisce anche mediante la ricaptazione della serotonina (SRI). Il duplice meccanismo d'azione del medicinale è determinante nel caratterizzarne il profilo di sicurezza. Il Centro regionale di Farmacovigilanza di Tolosa si è focalizzato su due effetti indesiderati poco noti del farmaco: iponatriemia e ipoglicemia.

Quanto all'iponatriemia, nel database mondiale di farmacovigilanza dell'OMS il Centro ha rilevato 815 segnalazioni di iponatriemia da tramadolo, il 66% in persone di sesso femminile, in

maggioranza con oltre 75 anni di età, evidenziando una frequenza di segnalazione superiore all'atteso (rapporto 1,50; IC 95% 1,40-1,60).

Escludendo altri medicinali notoriamente capaci di indurre iponatriemia, la cui assunzione era documentata nelle segnalazioni, l'eccesso di rischio veniva meno (rapporto 1,11; IC 95% 0,84-1,47).

Per quanto concerne l'ipoglicemia, erano presenti nel database OMS 11.304



segnalazioni associate al tramadolo, il 67% delle quali in soggetti di sesso femminile, con un'età media di 54 anni; rispetto alla codeina è emersa una prominenza dell'evento (rapporto 1,54; IC 95% 1,43-1,66). Escludendo altri medicinali noti per causare ipoglicemia, documentati nelle segnalazioni analizzate, l'aumento del rischio persisteva (rapporto 1,43; IC 1,31-1,56).

Gli autori dello studio concludono che le iponatriemie da tramadolo (date

dalle sue proprietà SRI e oppioidi) si osservano soprattutto in associazione con altri farmaci iponatriemizzanti (diuretici, SRI, farmaci che agiscono sul sistema della renina...), mentre l'ipoglicemia può essere indotta anche dal solo tramadolo.

Un motivo in più per prediligere le prescrizioni di codeina, che non determina questi effetti indesiderati.

Bibliografia

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie, BIP Occitanie 2021 29(1): 1 – 30, Avril 2021.

● Acido valproico e derivati: attenzione alle iponatriemie.

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali a base di acido valproico e valpromide, l'iponatriemia è menzionata quale effetto indesiderato comune.

Il meccanismo in causa sarebbe una inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico. L'ipersecrezione di vasopressina aumenterebbe il riassorbimento renale di acqua, provocando una iponatriemia da diluizione associata a ipervolemia, compensata dall'organismo mediante inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Ne conseguirebbe un aumento dell'escrezione urinaria di sodio e un'ulteriore diminuzione dei suoi livelli plasmatici.

La valutazione finalizzata alla prescrizione di acido valproico e derivati,

che comprende, tra le altre cose, un bilancio della funzionalità epatica e il rischio di una gravidanza, non include di norma la determinazione della natriemia. Nondimeno, la sua misurazione potrebbe essere utile, nei pazienti con altri fattori di rischio (età avanzata, assunzione di diuretici, inibitori della pompa protonica, alcuni antidepressivi o antipsicotici), per decidere circa un eventuale monitoraggio periodico dei valori e nell'interpretazione di segni e sintomi riconducibili all'iponatriemia, perlopiù aspecifici.

Concludendo, il riscontro di una iponatriemia in pazienti esposti ad acido valproico o valpromide, in assenza di una chiara causa alternativa, dovrebbe indurre sistematicamente il *riflesso iatrogeno*: e se fosse il medicinale?

Bibliografia

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie, BIP Occitanie 2022 29(1): 1 – 26, Avril 2022.

• Alterazioni del gusto indotte da farmaci.

Si è parlato molto, nel corso della pandemia, di alterazioni del gusto provocate da Sars-CoV-2.

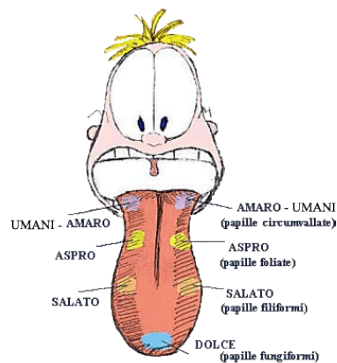
I disturbi del gusto riconoscono, oltre ai coronavirus, molteplici cause: infezioni del cavo orale, alterazioni metaboliche, nutrizionali, tossiche (fumo, radiazioni), malattie neurodegenerative, renali, neoplastiche, ma anche farmaci.

Si distinguono alterazioni del gusto di tipo quantitativo (ipogeusia, ageusia), caratterizzate dall'incapacità di individuare uno o più sapori, e qualitativo (disgeusia), contraddistinte da distorsioni nella percezione del gusto.

Alcuni farmaci sono noti per provocare una sensazione di "bocca amara"; è il caso di antitrombina III, dorzolamide, propafenone, zopiclone. Diversi altri possono indurre la sensazione di gusto metallico; è il caso ad esempio di amiodarone, linezolid,

metformina, metronidazolo e teriparatide.

Ancora, numerosi medicinali possono



causare alterazioni del gusto inducendo secchezza della mucosa orale, o mediante alterazione delle cellule epiteliali della lingua o tramite altri

meccanismi.

Senza pretesa di esaustività, tra i primi vi sono oppioidi, antipsicotici e alcuni antidepressivi. Tra i medicinali in grado di modificare l'epitelio si trovano citotossici e retinoidi. Con meccanismi diversi agiscono invece ACE inibitori, antimicotici azolici, flurochinoloni, inibitori di pompa e numerosi altri...

Bibliografia

Troubles du goût médicamenteux. La Revue Prescrire, Interactions médicamenteuses, Janvier 2022.

Link per la segnalazione spontanea:

<https://www.vigifarmaco.it/>

Per ulteriori approfondimenti e curiosità:

<https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza1>

Dott.ssa I. Russo
Dott.ssa E. Agostino
Dott. J. Luboz