



FarmaNews n.3

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MAGGIO-GIUGNO 2025

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Misure per minimizzare il rischio di pensieri suicidari con i medicinali contenenti finasteride e dutasteride**
- **Nota Informativa Importante su Kisqali (ribociclib)**
- **Nota Informativa Importante su Mysimba (naltrexone/bupropione)**
- **Importante aggiornamento dal PRAC su Ozempic, Rybelsus e Wegovy (semaglutide)**
- **Aggiornamenti dal PRAC riunione 2-5 giugno 2025**

08/05/2025_Misure per minimizzare il rischio di pensieri suicidari con i medicinali contenenti finasteride e dutasteride

A seguito di un riesame a livello europeo dei dati disponibili sui medicinali contenenti finasteride e dutasteride, il comitato per la sicurezza dell'EMA, PRAC, ha confermato l'ideazione suicidaria (pensieri suicidari) come effetto indesiderato di finasteride 1 e 5 mg in compresse. La frequenza dell'effetto indesiderato è non nota, il che significa che non è possibile stimarla dai dati disponibili.

Finasteride 1 mg compresse and finasteride spray cutaneo sono utilizzati per il trattamento dell'alopecia androgenetica precoce (perdita di capelli dovuta agli ormoni maschili), mentre finasteride 5 mg in compresse e dutasteride 0.5 mg in capsule sono utilizzate per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (ingrossamento della prostata che può causare problemi al flusso urinario).

La maggior parte dei casi di ideazione suicida è stata segnalata in pazienti che utilizzavano le compresse di finasteride da 1 mg, per il trattamento dell'alopecia androgenetica (perdita dei capelli dovuta agli ormoni maschili). Un'avvertenza sui cambiamenti d'umore, inclusa la depressione, l'umore depresso e 'ideazione suicidaria, è già inclusa nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti finasteride, insieme al consiglio di interrompere il trattamento e consultare un medico. Le informazioni sul prodotto per finasteride 1 mg compresse avviseranno adesso i pazienti anche sulla necessità di consultare il medico in caso di problemi di disfunzione sessuale (come diminuzione del desiderio sessuale o disfunzione erettile), che sono effetti indesiderati noti del medicinale e possono contribuire ai cambiamenti di umore. Nelle confezioni di finasteride da 1 mg sarà inclusa una scheda per il paziente per ricordare questi rischi e per consigliarli sulla linea d'azione appropriata.

Il PRAC ha concordato che l'ideazione suicidaria dovrebbe essere inclusa tra gli effetti indesiderati di finasteride in compresse, ma ha concluso che i benefici dei medicinali a base di finasteride e dutasteride continuano a superare i rischi per tutti gli usi approvati.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/misure-per-minimizzare-il-rischio-di-pensieri-suicidari-con-i-medicinali-contenenti-fi-nasteride-e-dutasteride>

12/05//2025_Nota Informativa Importante su Kisqali (ribociclib)

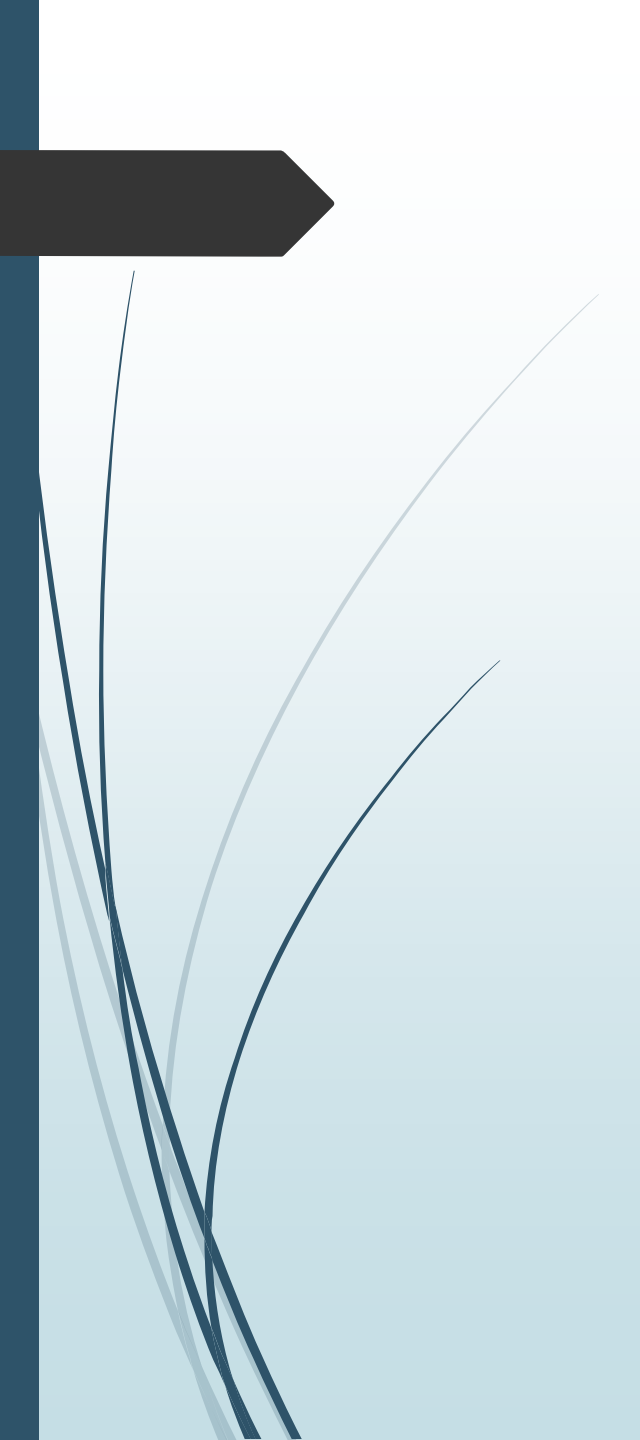
Kisqali, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con cancro della mammella in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina. In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista del l'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

- Kisqali in associazione a un inibitore dell'aromatasi è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con cancro della mammella in fase iniziale positivo per HR e negativo per HER2, ad alto rischio di recidiva.
- In donne in pre- o perimenopausa, o in uomini, l'inibitore dell'aromatasi deve essere associato ad un agonista del LHRH.
- Le condizioni di conservazione ed il periodo di validità sono stati aggiornati per la nuova indicazione per garantire la qualità del medicinale per tutta la durata del periodo di validità, tuttavia essi devono essere applicati al medicinale indipendentemente dall'indicazione. Lo stock attuale del medicinale deve essere conservato secondo le istruzioni contenute nelle corrispondenti informazioni sul prodotto. Novartis implementerà un piano dettagliato per la gestione dello stock esistente per garantire la transizione al medicinale modificato.
- Le informazioni sul prodotto (incluso riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo) sono state aggiornate per riflettere le nuove condizioni di conservazione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-kisqali-ribociclib->



29/05//2025_Nota Informativa Importante su Mysimba (naltrexone/bupropione)

Mysimba contiene una combinazione a dose fissa di naltrexone cloridrato e bupropione cloridrato. È indicato per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con un indice di massa corporea (BMI) iniziale ≥ 30 kg/m² (obesi), o ≥ 27 kg/m² <30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata).

Il trattamento deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso corporeo iniziale. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata ogni anno.

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale di Mysimba nel 2015, erano state sollevate incertezze riguardo ai rischi cardiovascolari a lungo termine. Gli studi condotti fino ad oggi hanno dimostrato la sicurezza cardiovascolare e il rapporto beneficio-rischio positivo per il trattamento con Mysimba della durata fino a 12 mesi. La conduzione di uno studio per indagare ulteriormente la sicurezza cardiovascolare a lungo termine era stata imposta come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le persistenti preoccupazioni sui potenziali rischi cardiovascolari a lungo termine e la mancanza di un piano di studi adeguato, hanno portato a una revisione a livello europeo del rapporto beneficio-rischio di Mysimba. Ad oggi non è possibile determinare in modo completo la sicurezza cardiovascolare oltre i 12 mesi di trattamento.

Le misure implementate al fine di minimizzare il potenziale rischio di eventi cardiovascolari associati all'uso a lungo termine di Mysimba sono le seguenti:

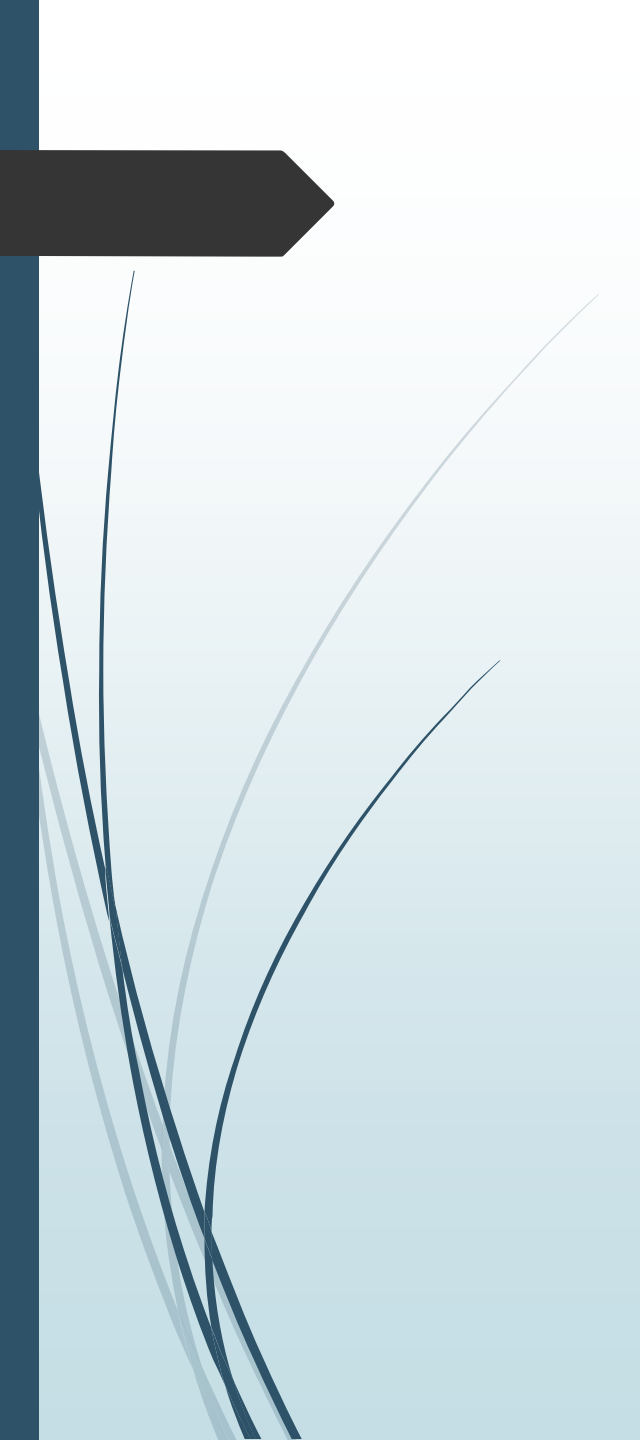
Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo un anno se il paziente non ha mantenuto una perdita di almeno il 5% del peso corporeo iniziale registrato al momento dell'inizio del trattamento con Mysimba.

I medici, prima di proseguire il trattamento, devono effettuare una valutazione annuale per verificare che il calo di peso venga mantenuto e che non vi siano cambiamenti sfavorevoli riguardo al rischio cardiovascolare.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-mysimba-naltrexone/bupropione->



06/06//2025_Importante aggiornamento dal PRAC su Ozempic, Rybelsus e Wegovy (semaglutide)

La semaglutide, agonista del recettore del GLP-1, è il principio attivo di alcuni medicinali impiegati nel trattamento del diabete e dell'obesità (nello specifico, Ozempic, Rybelsus e Wegovy).

Essa agisce aumentando la quantità di insulina rilasciata dal pancreas in risposta al cibo, favorisce il controllo dei livelli di glucosio nel sangue e regola anche l'appetito aumentando il senso di sazietà, riducendo al contempo l'assunzione di cibo, la fame e il desiderio di cibo.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso una revisione per i medicinali a base di semaglutide a seguito di criticità relative a un possibile aumento del rischio di sviluppare la Neuropatia Ottica Ischemica Anteriore Non Arteritica (NAION), una patologia oculare che può causare perdita della vista. Il PRAC ha concluso che la NAION è un effetto indesiderato molto raro di semaglutide (vale a dire che può interessare fino a 1 soggetto su 10.000 che assume semaglutide).

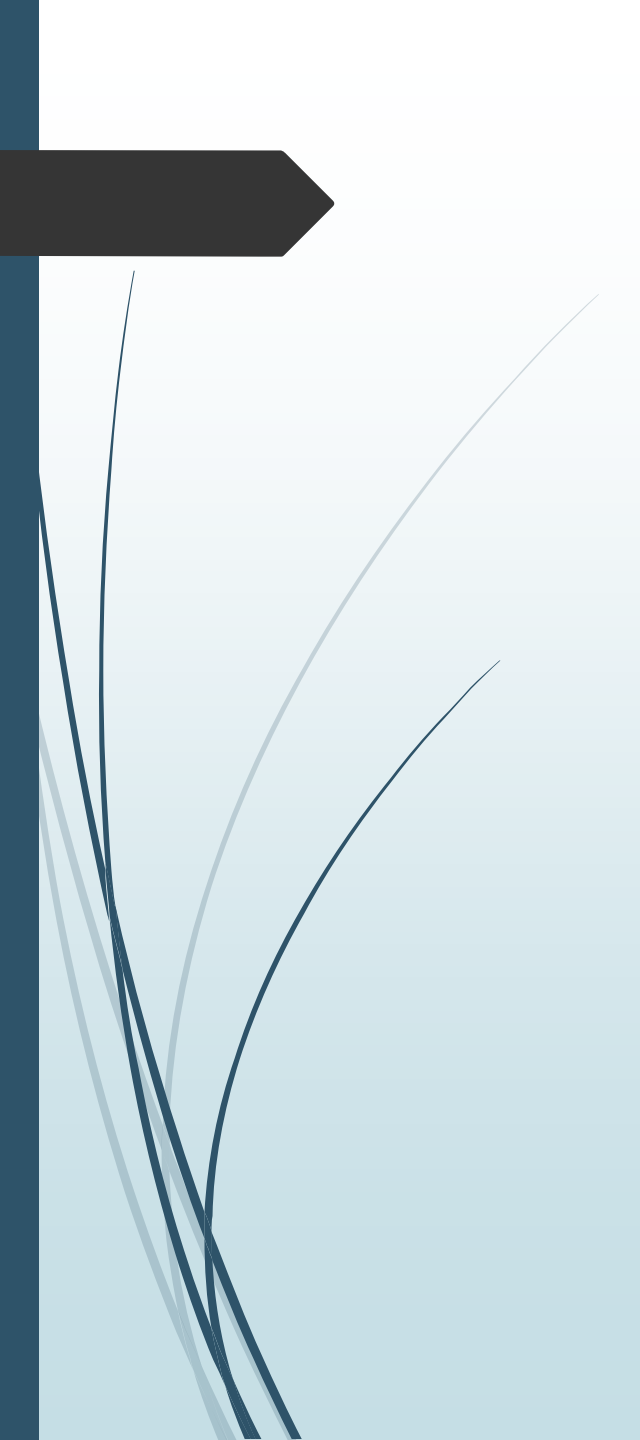
L'EMA ha pertanto raccomandato che le informazioni del prodotto dei medicinali a base di semaglutide siano aggiornate per includere NAION come effetto indesiderato, con una frequenza "molto rara". Se i pazienti presentano un'improvvisa perdita o un rapido peggioramento della vista durante il trattamento con semaglutide, devono contattare immediatamente il proprio medico.

Se la diagnosi di NAION è confermata, il trattamento deve essere interrotto.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/importante-aggiornamento-dal-prac-su-ozempic-rybelsus-e-wegovysemaglutide->



06/06//2025_Aggiornamenti dal PRAC riunione 2-5 giugno 2025

Il PRAC esamina il rischio di encefalite con i vaccini contro la varicella.

Il PRAC, in seguito alla segnalazione di un caso in Polonia di un bambino che ha sviluppato encefalite ad esito fatale pochi giorni dopo aver ricevuto il vaccino Varilrix, sta esaminando il rischio noto di encefalite con i due vaccini contro la varicella (Varilrix e Varivax).

A scopo precauzionale, l'Agenzia Polacca per i Medicinali ha sospeso la distribuzione del lotto somministrato del vaccino in questione. Questi vaccini sono ampiamente utilizzati in tutta l'UE e l'encefalite è elencata come effetto indesiderato nelle informazioni sul prodotto, sulla base di segnalazioni osservate durante la sorveglianza post-marketing. Il comitato esaminerà tutte le evidenze disponibili per comprendere meglio il rischio di encefalite e stabilire se siano necessarie azioni regolatorie. Mentre l'EMA sta indagando sul problema di sicurezza, i vaccini possono continuare a essere utilizzati in conformità con le informazioni sul prodotto approvate.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/estratto-dagli-highlights-della-riunione-del-prac-del-2-5-giugno-2025>

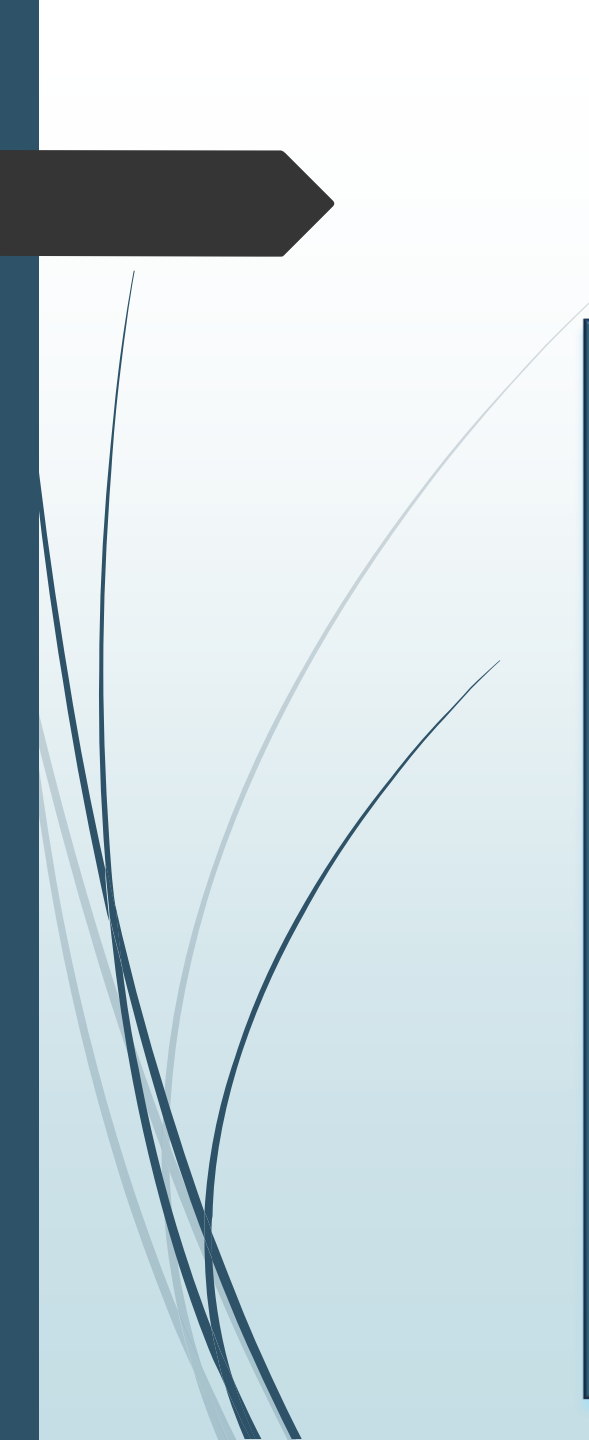
SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Randa Farah ,Nisreen Asha, Farah Mezher, Saja Maaitah, Fedaa Abu Al-Samen,
Farah Abu Abboud, and Salma Ajarmeh.

Prevalence, Risk Factors and Mortality of Patients Presenting with Moderate and Severe Hyponatremia in Emergency Departments

Emergency Medicine International
Volume 2023, Article ID 9946578, 9 pages
<https://doi.org/10.1155/2023/9946578>

A cura di Ilenia De Carlo



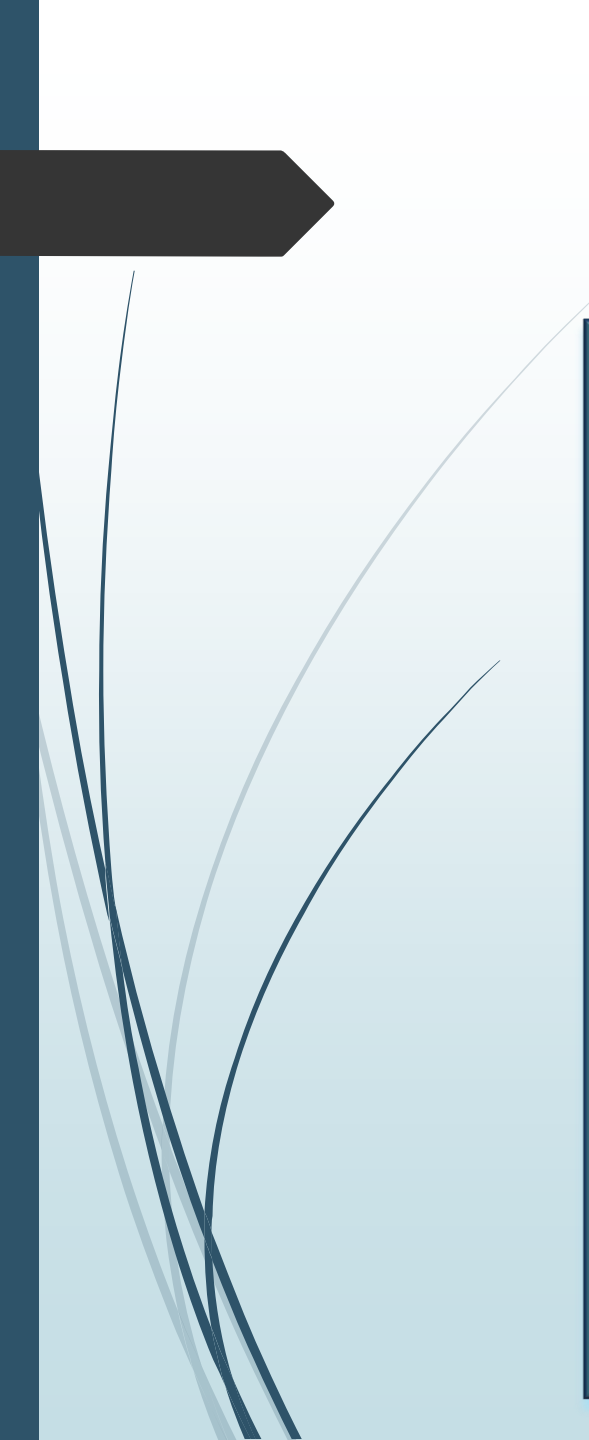
SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Yu-Hsueh Wu & Chun-Pin Chiang

Association of medications with burning mouth syndrome in Taiwanese aged patients

Journal of Dental Sciences 18 (2023) 833e839

A cura di Ilenia De Carlo



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

E. J. Han & J-S. Park

Lethal Arrhythmia Induced by Licorice

J Korean Med Sci. 2023 Mar 27;38(12):e107

<https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e107>

A cura di Ilenia De Carlo

Prevalenza, fattori di rischio e mortalità dei pazienti con iponatriemia moderata e grave nei pronto soccorso

In sintesi

L'iponatriemia moderata e grave non è rara tra i pazienti che si presentano al pronto soccorso ed è associata a un alto tasso di mortalità. I pazienti con iponatriemia grave presentano più di un sintomo, per lo più due sintomi concomitanti. L'iponatriemia moderata può essere asintomatica con significato clinico. L'iponatriemia grave si osserva nei pazienti anziani e in coloro che assumono ACE-inibitori/ARBs, PPI e spironolattone. I medici devono essere consapevoli della gravità dell'iponatriemia, delle sue diverse presentazioni cliniche e degli esiti.

L'iponatriemia è tra i disturbi elettrolitici più comuni riscontrati nella pratica clinica ed è associata a un'ampia varietà di patologie e condizioni sottostanti. L'iponatriemia può portare a un ampio spettro di sintomi clinici, che vanno da lievi a gravi fino a mettere in pericolo la vita, e i sintomi più comuni riportati sono nausea, vomito, vertigini, confusione, convulsioni e coma. Questi sintomi dipendono dalla patologia di base, nonché dalla gravità e dalla velocità di sviluppo dell'iponatriemia. Pertanto, l'iponatriemia è nota come indicatore di prognosi sfavorevole in alcune patologie e contesti clinici ed è associata a un aumento di mortalità, morbidità e durata della degenza ospedaliera. Sebbene sia stata segnalata la comparsa di iponatriemia in alcuni contesti clinici, un numero limitato di studi ha indagato i fattori di rischio per l'iponatriemia e le sue complicanze, il che ha portato alla marginalizzazione del ruolo della prevenzione e della previsione di un disturbo così ad alto impatto e delle sue condizioni sottostanti. Esistono alcuni dati su casi di adulti che si presentano al pronto soccorso con iponatriemia, e i fattori di rischio e la mortalità associata all'iponatriemia sono stati studiati e valutati adeguatamente in uno studio retrospettivo del 2014 di Correia e coll. (DOI: 10.1016/j.archger.2014.08.002) che ha trovato in un gruppo di 1060 pazienti con età superiore a 65 anni (rappresentanti il 72,26% dei ricoveri totali) un'incidenza di iponatriemia del 27,55% e di iponatriemia grave del 5,94%. La mortalità è stata del 27,0% contro il 16,0% del gruppo di controllo ($p=0,057$, Odds Ratio (OR)=1,940) e i farmaci erano un fattore di rischio significativo ($p<0,001$), in particolare i diuretici tiazidici ($p=0,029$, OR=2,774), i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) ($p=0,001$, OR=4,097), gli inibitori della pompa protonica (PPI) ($p=0,007$, OR=2,561) e lo spironolattone ($p=0,011$, OR=4,473). Altri fattori di rischio rilevanti erano: aumento dell'assunzione di acqua ($p=0,004$), alimentazione tramite sondino ($p<0,001$), vomito ($p=0,032$, OR=2,492), cirrosi ($p=0,008$, OR=10,862) e iperidrosi ($p=0,017$, OR=2,542). Gli autori avevano concluso che sebbene in questo gruppo di pazienti ci fosse stata un'elevata mortalità, l'iponatriemia spesso non era indagata e non sempre menzionata come diagnosi e che i medici dovrebbero avere una chiara consapevolezza



del ruolo che gli interventi iatrogeni e le carenze nutrizionali svolgono spesso nel compromettere l'equilibrio omeostatico nei pazienti anziani.

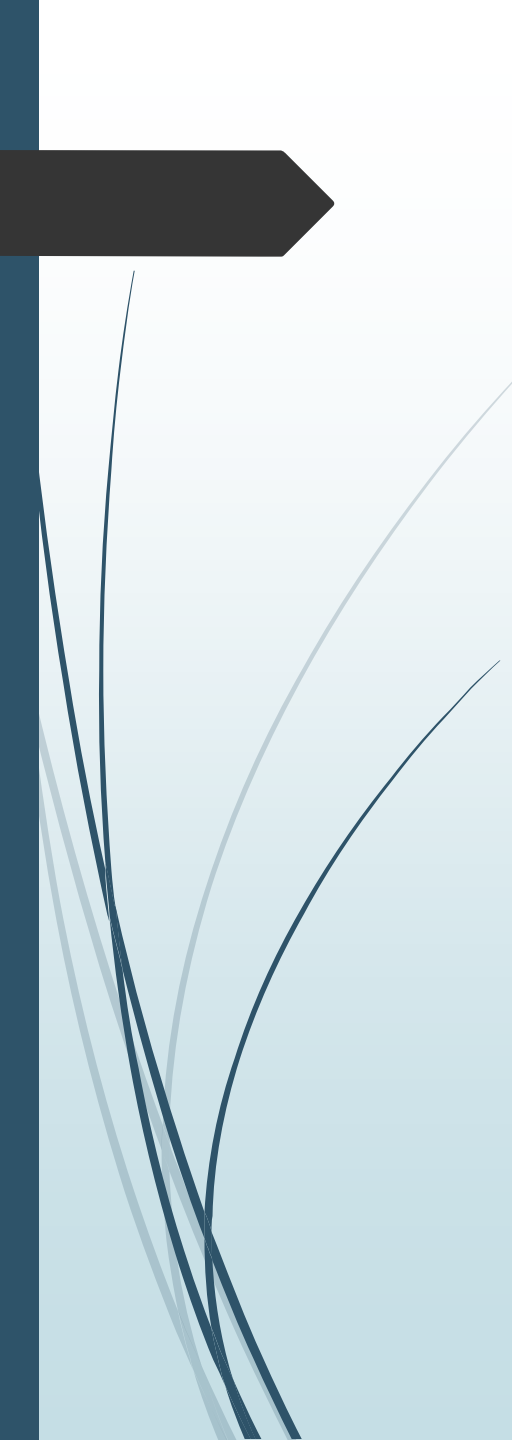
Lo studio retrospettivo di Ajarmeh e coll. progettato per valutare frequenza, caratteristiche cliniche e biochimiche, presentazione clinica, diagnosi sottostanti e esiti clinici dei pazienti iponatriemici con accesso al pronto soccorso e per determinare i fattori associati all'aumentata incidenza di iponatriemia grave rispetto all'iponatriemia moderata, ha identificato 284 pazienti con livelli sierici di Na <130 mmol/L con iponatriemia ipoosmolare (osmolalità sierica efficace misurata <285 mOsm/kg) che sono stati suddivisi in gruppi in base alla gravità clinica dell'iponatriemia: il gruppo 1 comprendeva pazienti con iponatriemia moderata (livelli sierici di Na: 120-129 mmol/L) e il gruppo 2 comprendeva pazienti con iponatriemia grave (livelli sierici di Na: 120 mmol/L).

L'iponatriemia grave è definita come un livello di sodio plasmatico inferiore a 120 mmol/L e può portare a convulsioni, ottundimento, coma e arresto respiratorio.

L'età mediana della popolazione in studio era di $67,13 \pm 14,8$ anni. C'erano 115 uomini (40,5%) e 169 donne (59,5%). C'era una differenza significativa di età tra i gruppi con iponatriemia moderata e grave, poiché i pazienti più anziani avevano una maggiore probabilità di avere iponatriemia grave (120 mmol/L; $p = 0,001$).

Non sono state riscontrate differenze significative nel sesso, nella pressione arteriosa sistolica, nella pressione arteriosa diastolica, nella frequenza cardiaca e nei livelli sierici di potassio (K), creatinina, emoglobina e albumina sierica tra i due gruppi. Non è stata trovata alcuna associazione significativa tra la gravità dell'iponatriemia e altre comorbidità. Relativamente ai farmaci assunti a domicilio dai pazienti, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi con iponatriemia moderata e grave: i pazienti che assumevano inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/bloccanti del recettore dell'angiotensina (ACEi/ARB), beta-bloccanti, spironolattone, gabapentin e inibitori della pompa protonica (PPI) presentavano un rischio maggiore di sviluppare iponatriemia grave rispetto a quelli che non assumevano questi farmaci (rispettivamente $p = 0,03$, $0,008$, $0,01$, $0,009$ e $0,008$). Gli antidepressivi triciclici erano associati a iponatriemia moderata ($p = 0,05$).

Il riscontro di iponatremia asintomatica è stato più comune interessando il 33,7% dei pazienti. Una sintomatologia gastrointestinale si è verificata nel 24,2% dei pazienti.



È stata osservata una correlazione significativa tra la gravità dell'iponatriemia e la presentazione clinica, poiché quasi il 40% dei pazienti del gruppo 1 era asintomatico, mentre il 24% dei pazienti del gruppo 2 presentava due sintomi concomitanti ($p = 0,04$).

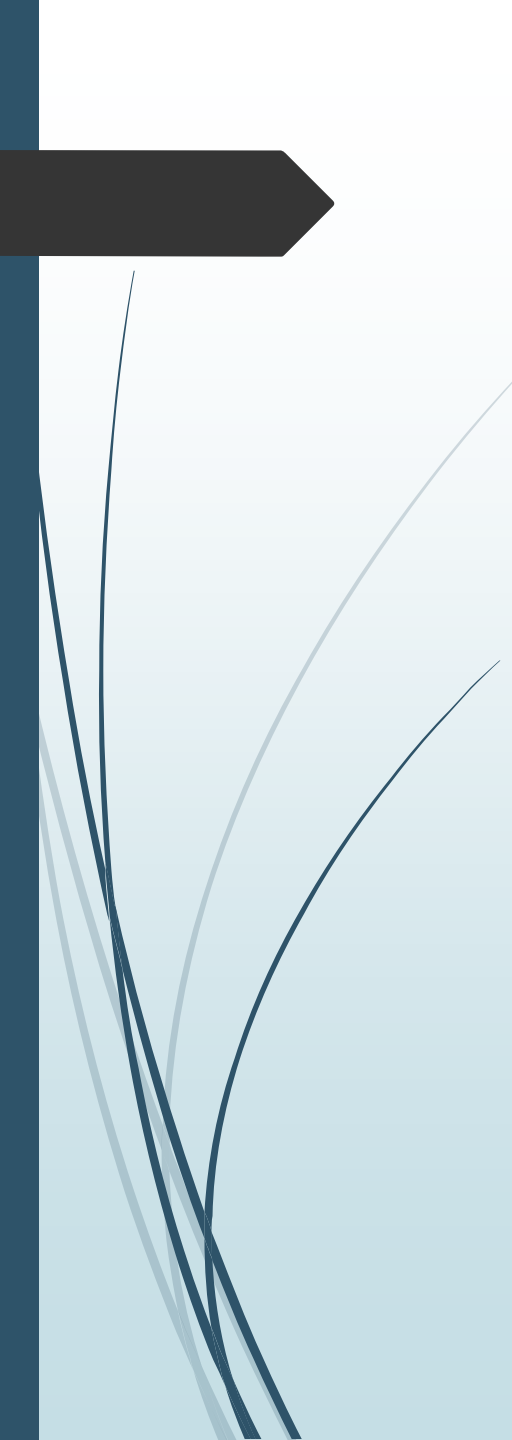
La diagnosi più comune, al pronto soccorso, correlata alla presentazione di un basso livello sierico di Na è stata l'iponatriemia (29,9%), seguita da patologie cardiache e polmonari (rispettivamente 14,7% e 14,4%). Non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra la gravità dell'iponatriemia e la diagnosi clinica ($p = 0,87$).

Per quanto riguarda gli esiti dei pazienti, che includevano il ricovero ospedaliero e la mortalità, rispettivamente l'88,1% e il 99% dei pazienti dei gruppi 1 e 2, sono stati ricoverati in ospedale, con una differenza statisticamente significativa ($p = 0,001$). Il tasso di mortalità complessivo entro 6 mesi dalla presentazione è stato dell'11,1% e del 16,2% per i gruppi 1 e 2, rispettivamente, con una differenza non significativa tra i due gruppi ($p = 0,16$).

In questo studio, l'incidenza di iponatriemia, indicata da un livello sierico di sodio <135 mmol/L, è stata di circa il 3,5%, un dato paragonabile all'incidenza complessiva di iponatriemia riportata in studi precedenti, che variava dal 3% al 7% a seconda della definizione del disturbo e della popolazione esaminata. Inoltre, l'incidenza di iponatriemia da moderata a grave, definita come un livello sierico di sodio <130 mEq/L, è stata di circa l'1,14%, un dato paragonabile a quanto riportato da Olsson e coll. (European Journal of Internal Medicine, vol. 24, no. 2, pp. 110–116, 2013).

In questo studio, il 34,9% dei pazienti presentava iponatriemia grave (120 mmol/L) e il 65,1% iponatriemia moderata (120-135). I pazienti di età superiore ai 65 anni presentavano un rischio 2,65 volte maggiore di sviluppare iponatriemia grave rispetto al rischio di sviluppare iponatriemia moderata. Diversi studi hanno riportato che gli anziani sono considerati ad alto rischio di sviluppare iponatriemia e che l'età avanzata è considerata un forte fattore di rischio indipendente per l'iponatriemia. Tuttavia, la popolazione di questo studio era più anziana rispetto a quella di diversi studi pubblicati, che riportavano un'età media di circa 55 anni.

E' stata riscontrata iponatremia asintomatica nel 23% dei pazienti con $\text{Na} \leq 120$ mmol/L presentava e nel 39% di coloro che presentavano iponatriemia tra 120 e 130 mmol/L e la loro iponatriemia è stata riscontrata solo accidentalmente. Questo significa che l'iponatriemia può essere grave e asintomatica. I soggetti con iponatriemia grave avevano maggiori probabilità di presentare più di un sintomo di iponatriemia. I sintomi più comuni nella popolazione dello studio erano manifestazioni gastrointestinali, mentre nei gruppi con iponatriemia grave (120 mmol/L) e iponatriemia moderata (120-130 mmol/L), le manifestazioni più comuni erano rispettivamente i due sintomi concomitanti e la presentazione asintomatica.



I risultati di questo studio sono diversi da quelli riportati da Braun e colleghi, che hanno dimostrato che i pazienti con iponatriemia presentano principalmente alterazioni dello stato mentale (40%), nausea e vomito (30%) e debolezza generalizzata (30%) [American Family Physician, vol. 91, no. 5, pp. 299–307, 2015.]. D'altra parte, altri studi hanno mostrato che i pazienti con iponatriemia grave di solito presentano sintomi neurologici aspecifici e possono essere sottoposti a esami di neuroimaging inutilmente. Inoltre, non è stato rilevato un aumento del rischio di iponatriemia moderata o grave nei pazienti in trattamento con diuretici tiazidici, e ciò può essere correlato alle dimensioni ridotte del campione e al numero esiguo di pazienti che assumono tiazidici o che li hanno interrotti prima a causa di iponatriemia lieve; mentre l'uso di ACE-inibitori/ARB è risultato associato a un rischio di iponatriemia grave di 3,9 volte rispetto al rischio di iponatriemia moderata ($p = 0,027$), il che è in linea con i risultati riportati da Bhuvaneshwari et al., che hanno concluso che l'iponatriemia veniva indotta in quasi il 50% dei pazienti che assumevano ACE-inibitori e ARB.

Il 10,5% dei pazienti assumeva altri diuretici (spironolattone) e la percentuale di pazienti con iponatriemia grave e moderata era rispettivamente del 56% e del 7%, con una differenza statisticamente significativa. Pertanto, i pazienti che assumono spironolattone hanno maggiori probabilità di avere iponatriemia grave. Questo è supportato da un precedente studio che ha descritto l'iponatriemia correlata allo spironolattone nei seguenti due contesti: il primo è il trattamento dell'insufficienza cardiaca ed epatica grave, e il secondo è l'ipertensione resistente non correlata all'iperaldosteronismo. Lo studio ha inoltre dimostrato che lo spironolattone è frequentemente utilizzato nello scompenso cardiaco e nella cirrosi epatica, dove l'iponatriemia da diluizione è indicativa di una patologia sottostante scompensata. Inoltre, lo spironolattone è comunemente utilizzato con diuretici dell'ansa nei pazienti con insufficienza cardiaca, e l'iponatriemia in questo caso è stata considerata dovuta all'eccessiva risposta natriuretica allo spironolattone.

E' stato osservato che i pazienti che assumevano antidepressivi triciclici erano meno inclini a presentare un rischio elevato di iponatriemia grave. La relazione tra l'uso di antidepressivi triciclici e l'ospedalizzazione dovuta a iponatriemia era da lieve a moderata.

L'uso di PPI, invece, ha aumentato il rischio di iponatriemia grave di 2,6 volte, rispetto al rischio di iponatriemia moderata. I pazienti che assumevano gabapentin avevano una maggiore probabilità di avere iponatriemia grave, ma la differenza non era statisticamente significativa nell'analisi di regressione.



Il tasso di mortalità entro 6 mesi dal ricovero è stato del 14,4%. Winzeler e colleghi hanno proposto, in uno studio di follow-up su pazienti con iponatriemia grave (125 mmol/L) ricoverati al pronto soccorso, che l'iponatriemia sia associata a un aumento dei tassi di mortalità a un anno, recidiva e riospedalizzazione [European Journal of Endocrinology, vol. 175, no. 6, pp. 499–507, 2016]. Lo studio ha mostrato che, durante il periodo di follow-up, il 20,6% dei pazienti è deceduto.

LIMITI DELLO STUDIO

- a) studio retrospettivo e monocentrico con un numero limitato di pazienti;
- b) tutti i dati clinici sono stati ottenuti dalle schede di valutazione del pronto soccorso, che possono contenere dati mancanti relativi alla diagnosi finale;
- c) non è stato possibile valutare lo stato volêmico dei pazienti e determinare il tipo di iponatriemia. Inoltre, non sono disponibili i dati sull'osmolalità urinaria o sul sodio nelle urine spot per tutti i pazienti. Non è stato possibile includere alcuni sintomi neurologici come la perdita di memoria e la lieve disfunzione cognitiva, poiché questi non sono solitamente sintomi clinici presenti nei pazienti in pronto soccorso;
- d) non è stato possibile valutare lo schema terapeutico dei pazienti né la causa del loro decesso.

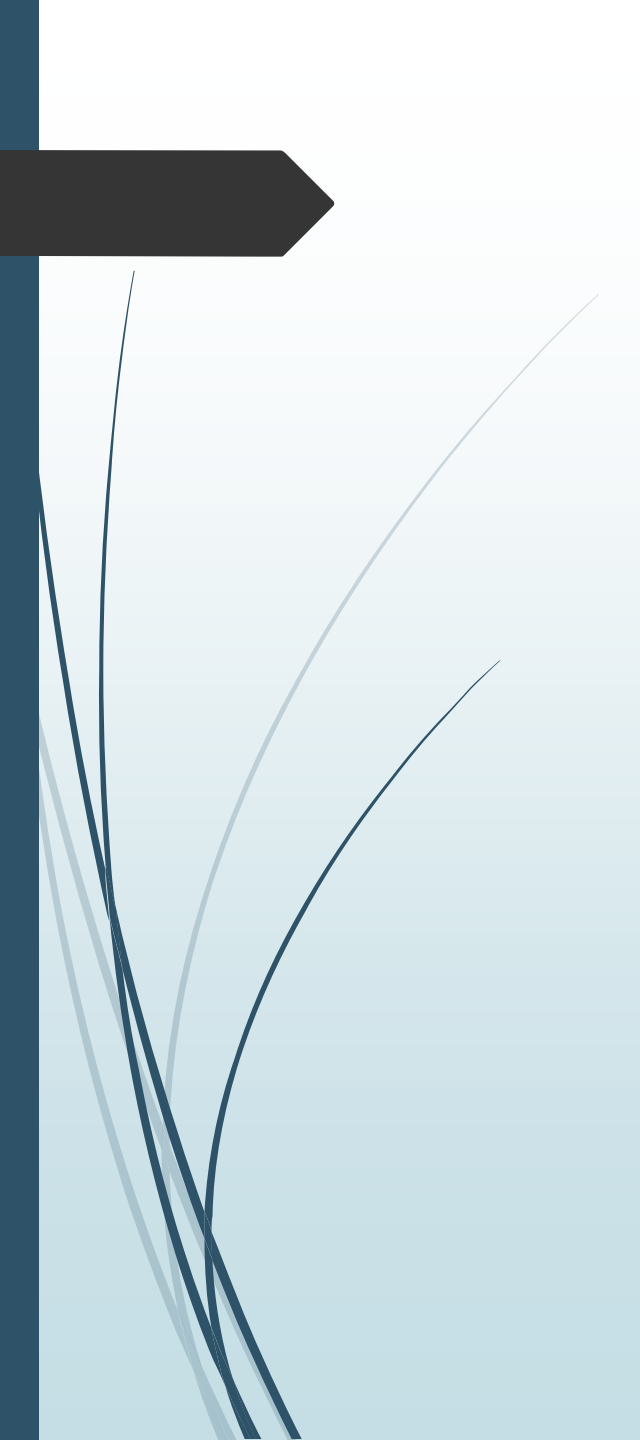
Associazione tra farmaci e sindrome della bocca urente nei pazienti anziani taiwanesi

Psicotropi, gastroprotettori, farmaci per il tratto gastrointestinale e antiipertensivi sono i tre gruppi di farmaci più comunemente utilizzati nei pazienti con BMS arruolati in questo studio. Tra questi, si nota la frequenza relativamente elevata di utilizzo di ansiolitici e antidepressivi e di beta-bloccanti. Il 47.5% di questi pazienti assumeva da 1 a 4 farmaci e il numero medio di farmaci assunti da ciascun paziente BMS era di $4,49 \pm 5,72$. Questi risultati suggeriscono che farmaci, e politerapie, possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo della BMS, soprattutto nelle donne anziane.

La sindrome della bocca urente (BMS) è un disturbo cronico caratterizzato da sensazione di bruciore, dolore, fastidio o secchezza della mucosa orale, senza segni clinici anomali. Xerostomia, alterazioni del gusto e difficoltà nella masticazione e nella deglutizione sono state descritte anche dai pazienti con BMS e i sintomi sopra descritti possono talvolta peggiorare a contatto con cibi o liquidi caldi, piccanti o irritanti. La sede della mucosa orale più frequentemente coinvolta è la lingua (in particolare la punta e i bordi laterali), seguita dal palato duro e dalla mucosa labiale inferiore. Tuttavia, la BMS può interessare qualsiasi sede della mucosa orale. La definizione di BMS dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è: dolore orofacciale cronico con bruciore intraorale o sensazione disestetica che si ripresenta per più di 2 ore al giorno per più di 3 mesi. Inoltre, l'OMS considera le caratteristiche degli stati emotivi, come ansia, rabbia o depressione, nella BMS.

La considerevole prevalenza della BMS e la sua natura fastidiosa influenzano negativamente la qualità della vita di molti pazienti. Tuttavia, l'eziologia della BMS è ancora poco compresa. Sono stati segnalati fattori associati, come fattori locali, sistemici, neurologici e psicologici, e le cause multifattoriali della BMS possono in qualche modo complicare l'efficacia del trattamento. Tra questi, l'assunzione di farmaci è uno dei fattori associati, che è relativamente evidente e può essere facilmente osservato e registrato. In uno studio di Soares e coll. è stato osservato che il numero medio di farmaci assunti al giorno nel gruppo sperimentale è di $3,9 \pm 2,0$ farmaci/giorno e che il 95% di questi farmaci può causare xerostomia nei pazienti. (Soares MS, Chimenos-Ku'stner E, Subira'-Pifarre' C, Rodri'guez de Rivera-Campillo ME, Lo'pez-Lo'pez J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:301e8.)

Scopo dello studio di Y.-H. Wu e C.-P. Chiang era di chiarire la distribuzione e la frequenza delle diverse classi di farmaci assunti dalle fasce di età relativamente più giovani (45-64 anni) e più anziane (65 anni) dei pazienti affetti da BMS a Taiwan, nonché l'associazione tra politerapia e BMS.



Un totale di 80 pazienti affetti da BMS (età media 62,2 anni; range 45-80 anni) sono stati reclutati per lo studio presso la clinica per le malattie della mucosa orale del reparto di odontoiatria dell'Ospedale Universitario Nazionale Cheng Kung di Tainan, Taiwan. Sono stati intervistati clinicamente e un patologo orale ha eseguito un esame obiettivo dettagliato del cavo orale.

Sono stati inclusi i pazienti che lamentavano sensazione di bruciore, dolore, fastidio o secchezza della mucosa orale da almeno 6 mesi, ma che all'esame obiettivo non mostravano anomalie cliniche degne di nota. La diagnosi è stata formulata non solo in base all'assenza di lesioni visibili della mucosa orale, ma anche escludendo i pazienti con fumo di sigaretta, masticazione di betel o malattie autoimmuni (come lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, pemfigo volgare e pemfigoide cicatriziale). Nessuno dei partecipanti aveva assunto farmaci su prescrizione per la BMS almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio. L'esame obiettivo è stato eseguito da un patologo orale con sufficiente illuminazione utilizzando tamponi di cotone, abbassalingua e specchietti per la bocca.

L'anamnesi medica, odontoiatrica e psicologica dei pazienti è stata attentamente esaminata, raccolta e registrata, in particolare le terapie in uso. Per quanto riguarda i farmaci assunti dai partecipanti, sono stati esclusi quelli per terapie croniche nei 6 mesi precedenti la comparsa dei sintomi della BMS o quelli per malattie sporadiche, come antibiotici o analgesici. Inoltre, i farmaci prescritti dopo la comparsa della BMS o quelli assunti per alleviare i sintomi della BMS non sono stati inclusi nell'analisi.

Per stimare l'associazione tra BMS e il numero di farmaci assunti dai pazienti con BMS, è stata utilizzata una classificazione in quattro gruppi in base al numero di farmaci assunti: gruppo nessun farmaco, gruppo non politerapia (1-4 farmaci), gruppo politerapia (5-8 farmaci) e gruppo politerapia eccessiva (9 farmaci).

Degli 80 pazienti con BMS, 14 (17,5%) non hanno assunto alcun farmaco (gruppo senza farmaci), 38 (47,5%) hanno assunto 1-4 farmaci (gruppo senza politerapia), 17 (21,2%) hanno assunto 5-8 farmaci (gruppo con politerapia) e 11 (13,8%) hanno assunto 9 farmaci (gruppo con politerapia eccessiva).

Sebbene la differenza nella frequenza di assunzione di un numero diverso di farmaci tra pazienti maschi e femmine con BMS non fosse significativa ($P = 0,844$, test del chi quadrato), si riscontravano più pazienti femmine (71,4%, 73,7%, 70,6% e 90,9%) rispetto ai pazienti maschi nei gruppi non in terapia farmacologica, non in politerapia, in politerapia e in politerapia eccessiva, rispettivamente. Questo risultato suggerisce un possibile ruolo dei farmaci, in particolare di quelli multipli, nel causare BMS nelle pazienti femmine.



Il numero medio di farmaci assunti da ciascun paziente BMS era di $4,49 \pm 5,72$ negli 80 pazienti BMS (20 uomini e 60 donne). Sebbene il numero medio di farmaci assunti da ciascun paziente BMS fosse più elevato nelle donne ($4,77 \pm 6,18$) rispetto agli uomini ($3,65 \pm 3,90$), la differenza non era significativa ($P = 0,450$). Se gli 80 pazienti BMS venivano ulteriormente suddivisi in due fasce d'età: quelli di età compresa tra 45 e 64 anni (la fascia d'età relativamente più giovane, $n = 49$) e quelli di età superiore a 65 anni (la fascia d'età più avanzata, $n = 31$), il numero medio di farmaci assunti da ciascun paziente BMS era significativamente più elevato nella fascia d'età più avanzata ($7,00 \pm 7,76$) rispetto alla fascia d'età relativamente più giovane ($2,90 \pm 2,95$) ($P = 0,001$).

Per le 60 pazienti di sesso femminile, il numero medio di farmaci assunti era significativamente più alto nella fascia di età più avanzata ($7,65 \pm 8,37$) rispetto alla fascia di età relativamente più giovane ($2,97 \pm 3,16$) ($P = 0,003$); anche nella popolazione maschile il numero medio di farmaci assunti era più alto nella fascia di età più avanzata, tuttavia senza raggiungere la significatività statistica ($P = 0,160$).

E' stato riscontrato che i farmaci psicotropi (87,5%), i gastroprotettori e i farmaci associati all'apparato gastrointestinale (71,3%) e gli antipertensivi (38,8%) erano i tre gruppi di farmaci più comunemente utilizzati dagli 80 pazienti con BMS, seguiti in ordine decrescente dagli agenti antilipidemici (27,5%), farmaci per il morbo di Parkinson e patologie correlate (23,8%) e antidiabetici (20,0%).

Gli psicotropi possono essere suddivisi in quattro sottogruppi terapeutici: antipsicotici (7,5%), ansiolitici (31,3%), ipnotici e sedativi (20,0%) e antidepressivi (28,8%). Inoltre, gli antipertensivi possono essere suddivisi in tre principali sottogruppi terapeutici: beta-bloccanti (17,5%), calcio-antagonisti (11,3%) e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) (6,3%).

I risultati sopra riportati suggeriscono frequenze relativamente elevate di utilizzo di ansiolitici (31,3%) e antidepressivi (28,8%) tra gli psicotropi e di beta-bloccanti (17,5%) tra gli antipertensivi.

Il 75% dei pazienti affetti da BMS erano donne e il 25% uomini, con un'età media di 62,2 anni. Il numero medio di farmaci assunti era di $4,49 \pm 5,72$ farmaci al giorno. I pazienti con BMS nella fascia di età più avanzata hanno assunto significativamente più farmaci ($7,00 \pm 7,76$) rispetto ai pazienti con BMS nella fascia di età relativamente più giovane ($2,90 \pm 2,95$, $P \geq 0,001$). Inoltre, nella popolazione femminile il numero medio di farmaci ($7,65 \pm 8,37$) assunto da ciascuna paziente BMS nella fascia di età più avanzata era significativamente superiore a quello ($2,97 \pm 3,16$) assunto da ciascuna paziente BMS nella fascia di età relativamente più giovane ($P = 0,003$).



Entrambi i risultati indicano un possibile ruolo della politerapia nel causare BMS nei pazienti anziani e in particolare in questa fascia d'età per il genere femminile.

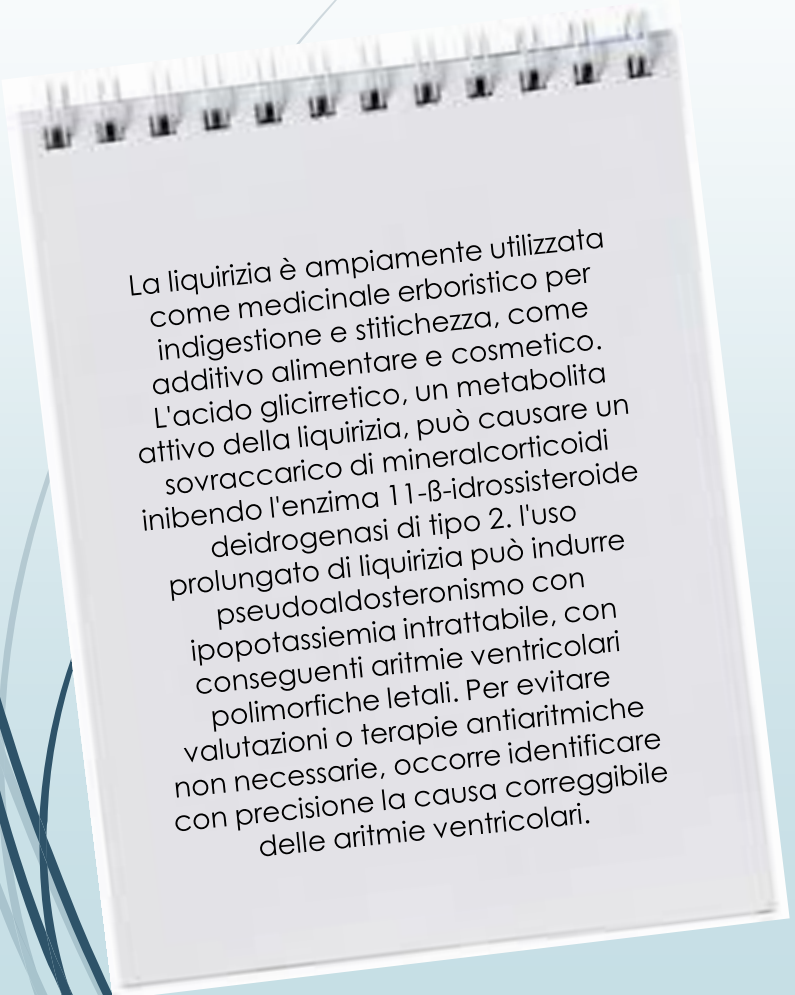
L'analisi delle frequenze delle diverse classi di farmaci ha mostrato che farmaci psicotropi, gastroprotettori, farmaci associati al tratto gastrointestinale e antipertensivi erano i tre gruppi di farmaci più comunemente utilizzati dai pazienti con BMS. Tra questi, è stato riscontrato un uso relativamente frequente di ansiolitici e antidepressivi tra i farmaci psicotropi e di beta-bloccanti tra gli antipertensivi.

Uno studio (Kim JY, Kim YS, Ko I, Kim DK. Association between burning mouth syndrome and the development of depression, anxiety, dementia, and Parkinson disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146:561e9) ha trovato che l'incidenza di depressione e ansia era più elevata nei pazienti con BMS rispetto ai soggetti di controllo ed è stato suggerito un possibile ruolo della depressione come fattore associato allo sviluppo della BMS. (das Neves de Araujo Lima E, Barbosa NG, dos Santos ACS, et al. Comparative analysis of psychological, hormonal, and genetic factors between burning mouth syndrome and secondary oral burning. *Pain Med* 2016;17:1602e11.)

Nel complesso, gli stati di depressione e ansia potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo della BMS e i farmaci associati potrebbero avere effetti negativi. Questa possibile associazione dovrebbe essere ulteriormente indagata.

Lechien e coll. hanno scoperto che il 93,8% dei pazienti, nel loro studio, erano affetti da reflusso laringofaringeo (LPR) e che LPR poteva anche associarsi a malattia da reflusso gastroesofageo (GERD). Inoltre, dopo 3 mesi di trattamento per LPR e GERD nei pazienti affetti da BMS, il 62,5% di questi pazienti ha riportato un miglioramento del punteggio relativo al bruciore di bocca/lingua, facendo ipotizzare che l'LPR acido, debolmente acido e non acido può essere coinvolto nello sviluppo della BMS.

Aritmia letale e liquirizia

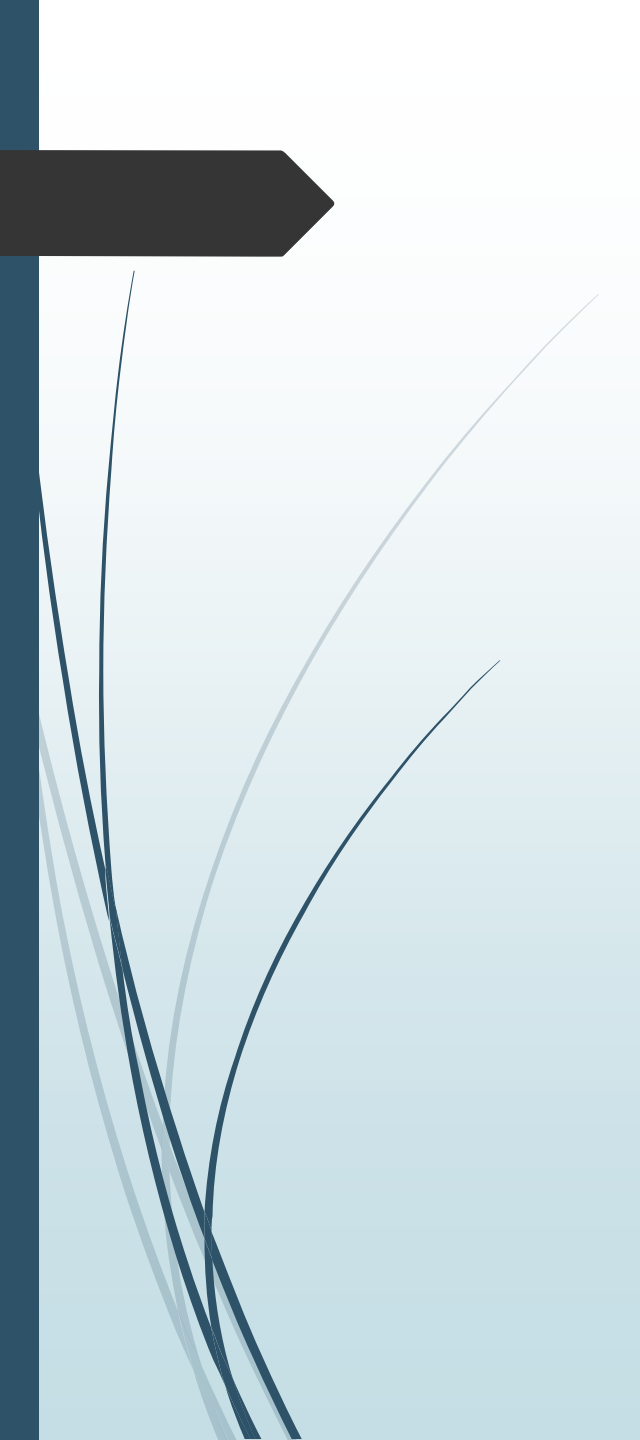


La liquirizia è ampiamente utilizzata come medicinale erboristico per indigestione e stitichezza, come additivo alimentare e cosmetico. L'acido glicirretico, un metabolita attivo della liquirizia, può causare un sovraccarico di mineralcorticoidi inibendo l'enzima 11- β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2. l'uso prolungato di liquirizia può indurre pseudoaldosteronismo con ipopotassiemia intrattabile, con conseguenti aritmie ventricolari polimorfiche letali. Per evitare valutazioni o terapie antiaritmiche non necessarie, occorre identificare con precisione la causa correggibile delle aritmie ventricolari.

In una donna di 89 anni ricoverata per sincope ricorrente, con sintomi di debolezza generale, facile affaticamento da 5 giorni e movimenti simil-convulsivi, si riscontra un'aritmia ventricolare polimorfa irregolare pertanto viene eseguita immediatamente la defibrillazione.

Dopo la prima defibrillazione, si verificano aritmie ventricolari polimorfe ripetitive di diverso tipo. Nell'arco di 10 ore, sono state necessarie più di 30 defibrillazioni. L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni ha mostrato tachicardia ventricolare polimorfa. Dopo la defibrillazione, sono stati osservati prolungamento dell'intervallo QT, battiti di scappamento giunzionali e complessi ventricolari prematuri con R-su-T. L'intervallo QT corretto era di 686 ms.

Gli esami di laboratorio iniziali hanno rivelato una grave ipopotassiemia (potassio, 1,5 mmol/L), che potrebbe portare a un prolungamento dell'intervallo QT. La paziente non aveva assunto alcun farmaco; possibili cause esogene di ipopotassiemia, come lassativi o diuretici, sono state considerate. Sono stati eseguiti esami di laboratorio per indagare altre cause di ipopotassiemia. Poiché l'attività della renina plasmatica era soppressa (0,2 ng/ml/ora) e l'aldosterone sierico era nella norma (206,67 pg/ml), è stato sospettato uno pseudoaldosteronismo. Sono stati ricontrollati i farmaci assunti che verificare il rischio di pseudoaldosteronismo iatrogeno. La paziente ha rivelato di assumere rimedi erboristici contenenti liquirizia per il trattamento della stitichezza cronica da 2 mesi. Infine, è stata posta diagnosi di ipopotassiemia intrattabile indotta dalla liquirizia che ha portato ad aritmia letale. La reintegrazione di potassio è stata effettuata per via endovenosa. Con 10 ore di infusione continua di potassio, il suo livello di potassio ha raggiunto 3,9 mmol/L. L'elettrocardiogramma ha mostrato un accorciamento dell'intervallo QT. L'intervallo QT corretto era di 500 ms. Dopo la reintegrazione di potassio, non si sono verificate ulteriori aritmie ventricolari.



La liquirizia è ampiamente utilizzata come medicinale erboristico per indigestione e stitichezza, come additivo alimentare e cosmetico. L'acido glicirretico, un metabolita attivo della liquirizia, può causare un sovraccarico di mineralcorticoidi inibendo l'enzima 11- β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2. La reazione mineralcorticoide provoca pseudoaldosteronismo caratterizzato da ipertensione, acidosi metabolica, aumento del sodio e riduzione del potassio. Un consumo giornaliero di acido glicirretico pari o superiore a 95 mg può causare un aumento della pressione sanguigna.

Nel caso in questione, l'uso prolungato di liquirizia ha indotto pseudoaldosteronismo con ipopotassiemia intrattabile, con conseguenti aritmie ventricolari polimorfiche letali. Poiché la liquirizia poteva essere assunta senza prescrizione medica, la diagnosi definitiva è stata ritardata a causa della mancata consapevolezza del suo utilizzo.

Mentre i farmaci antiaritmici di classe Ia (es. chinidina e procainamide), e di classe III (sotalolo e amiodarone), prolungano la fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione cardiaco, con possibile peggioramento delle aritmie ventricolari polimorfiche letali nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, la stimolazione overdrive, che può accorciare l'intervallo QT, potrebbe rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica per le aritmie ventricolari polimorfiche associate a prolungamento dell'intervallo QT.

Oltre alla liquirizia, ci sono molte erbe medicinali o loro derivati con effetti aritmogeni, come l'aloe vera, l'erba lunare, l'aconitum, l'erba cornea di capra, la curcumina, il biancospino e il ginseng. Oltre all'anamnesi, è opportuno valutare l'assunzione di erbe o additivi alimentari nei pazienti con ipokaliemia o aritmie ventricolari inspiegabili.

Per evitare valutazioni o terapie antiaritmiche non necessarie, è necessario identificare con precisione la causa correggibile delle aritmie ventricolari. Sebbene si tratti di un raro caso di ipokaliemia intrattabile indotta dalla liquirizia che causa aritmie ventricolari letali, la sua prevalenza potrebbe aumentare con il crescente consumo di liquirizia.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it