ADVERSE DRUG REACTION BULLETIN®

Editor: R E Ferner. MSc, MD, FRCP, Director of the West Midlands Centre for Adverse Drug Reaction Reporting and Consultant Physician at City Hospital, Birmingham, UK. *Assistant Editor*: Mr C Anton, MA, MEng. *Editorial Board:* Australia: Dr M Kennedy, Professor G M Shenfield; Denmark: Professor J S Schou; England: Dr J K Aronson; Ireland: Professor J Feely; Netherlands: Professor C J van Boxtel, Dr B H Ch Stricker; New Zealand: Dr T Maling; Scotland: Dr D N Bateman; Wales: Professor P A Routledge.

Edito in Italia da CIS Editore S.r.l., Milano, sotto l'egida del Centro Nazionale di Farmacovigilanza ITA - OMS, Ancona.

N. 217, febbraio 2014

FEBBRE INDOTTA DA FARMACI

Dominique Vodovar[a,b], Christine Le Beller[c], Bruno Mégarbane[a,b,d] & Agnès Lillo-Le Louet[c]
[a]Department of Medical and Toxicological Critical Care, Lariboisière Hospital,
[b]Paris-Diderot University, [c]Regional Center of Pharmacovigilance, European Georges
Pompidou Hospital and [d]University and INSERM U1144, Paris-Descartes University, Paris, France
Correspondence to Dominique Vodovar, Department of Medical and Toxicological Critical Care, Lariboisière Hospital, Paris, France.
Tel: +33 1 49 95 84 42; e-mail: dominique.vodovar@lrb.aphp.fr

SOMMARIO

La febbre indotta da farmaci può verificarsi attraverso diversi meccanismi: i farmaci possono interferire con la termoregolazione o agire come pirogeni diretti o indiretti inducendo il rilascio di un pirogeno endogeno. La diagnosi può essere difficile e un errore diagnostico può comportare gravi conseguenze.

INTRODUZIONE – La febbre indotta da farmaci (DF, *drug fever*) è una sindrome clinica stabilita sulla base della correlazione temporale tra comparsa di febbre e somministrazione del farmaco ritenuto responsabile[1]. È una reazione avversa da farmaci (ADR, *adverse drug reaction*) sottodiagnosticata e sottosegnalata e ad alti costi sanitari, responsabile di procedure diagnostiche e ospedalizzazioni non necessarie, prolungamento della degenza ospedaliera e inappropriata prescrizione di antibiotici[2]. La DF può simulare una malattia naturale e deve essere distinta da altre ADR che determinano un aumento della temperatura corporea. L'esatta incidenza della DF non è ancora nota e i dati epidemiologici sono contrastanti. Negli Stati Uniti, la DF rappresenta il 3-5% di tutte le ADR che si verificano nei pazienti ospedalizzati[3, 4]. In Francia, l'analisi del database nazionale di farmacovigilanza (FNPD, *French National Pharmacovigilance Database*) ha indicato che la DF rappresenta lo 0,05% di tutte le ADR segnalate nel periodo compreso tra il 1986 e il 2007[5]. Questa rassegna descrive i meccanismi e i farmaci coinvolti nella DF così come le possibili alterazioni cliniche e dei parametri di laboratorio ad essa associate.

MECCANISMI COINVOLTI NELLA FEBBRE INDOTTA DA FARMACI – Diversi meccanismi, in alcuni casi coesistenti, intervengono nella genesi della DF[6]. Nell'uomo, la temperatura corporea è strettamente regolata. L'ipotalamo funziona come un termostato, modulando la produzione e la dispersione di calore in risposta ai recettori termici centrali e periferici. I meccanismi fisiopatologici coinvolti nella termoregolazione comprendono la vasodilatazione o vasocostrizione arteriose, la sudorazione, la termogenesi con brivido o senza brivido e le variazioni del metabolismo basale. I farmaci inducono febbre alterando direttamente i meccanismi della termoregolazione oppure agendo da pirogeni diretti o indiretti[2].

Farmaci che alterano direttamente la termoregolazione – Alcuni farmaci possono agire direttamente sull'ipotalamo o modulando i meccanismi della termoregolazione. Gli ormoni tiroidei (ad esempio la levotiroxina) aumentano la produzione di calore attraverso l'aumento del metabolismo cellulare e l'azione diretta sull'ipotalamo. I farmaci simpaticomimetici aumentano la produzione di calore inducendo il rilascio di serotonina e dopamina nel sistema nervoso centrale e riducendo la dispersione di calore tramite vasocostrizione periferica. Gli anticolinergici alterano la termoregolazione periferica riducendo la sudorazione[2].

Farmaci che agiscono direttamente come pirogeni esogeni – I farmaci possono di per sé agire come pirogeni. L'esempio più conosciuto è quello della vancomicina, in cui le impurità aggiunte durante il processo di produzione furono ritenute responsabili di DF correlata a vancomicina. Negli anni novanta, il miglioramento del processo produttivo e della purezza della vancomicina determinò una drastica riduzione dell'incidenza di questa ADR[7]. I farmaci possono causare febbre anche mediante meccanismi alternativi, ad esempio inducendo il rilascio di pirogeni esogeni. I lipopolisaccaridi della parete cellulare batterica rilasciati in seguito a trattamento con antibiotici possono frequentemente agire come pirogeni esogeni e contribuire alla genesi della febbre indotta da antibiotici[1].

Farmaci la cui azione è direttamente mediata da pirogeni endogeni – Il rilascio di citochine pirogene endogene può essere indotto dal farmaco stesso o essere secondario ad alterazioni derivanti dall'azione farmacologica. Il primo meccanismo comprende le reazioni da ipersensibilità indotte da farmaci[1, 8]. Anche se raramente la febbre rappresenta l'unica manifestazione clinica delle

ADVERSE DRUG REACTION BULLETIN: pubblicazione bimestrale. Direttore responsabile: Laura Brenna. Traduzione italiana ed editing: Elisabetta Reggiani. Stampa: Tipografia Buzzetti e Naccari snc, Milano. Registrazione: Tribunale di Milano N. 30 del 20/1/1978. Sped. in abb. post. DL 24/12/2003 n. 353 convertito in legge 27/02/2004 n. 46, art. 1, comma 1 - LO/MI - ISSN 0393-9499

Tabella 1. Farmaci segnalati come causa di febbre iatrogena

Antibiotici	Penicilline: amoxicillina, amoxicillina + inibitori delle beta-lattamasi, bacampicillina, carbenicillina, cloxacillina, mezlocillina, oxacillina, penicillina, piperacillina, piperacillina + inibitori delle beta-lattamasi, ticarcillina Cefalosporine: cefalotina, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxone, cefalexina Fluorochinoloni: pefloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, ofloxacina Aminoglicosidi: tobramicina, amikacina Glicopeptidi: teicoplanina, vancomicina Antitubercolari: isoniazide, etambutolo, pirazinamide, rifampicina, streptomicina Miscellanea: trimetoprim-sulfametoxazolo, eritromicina, metronidazolo, minociclina, nitrofurantoina, tetraciclina, pristinamicina, roxitromicina
Altri antinfettivi	Antivirali: abacavir, aciclovir Antimicotici: flucitosina, amfotericina Antiparassitari: piperazina, primachina, chinina, mebendazolo Vaccini
Farmaci che agiscono sul SNC	Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, acido valproico Antidepressivi: clomipramina, metapramina, doxepina, fluoxetina, imipramina, venlafaxina, mianserina, nomifensina, viloxazina Antipsicotici: clorpromazina, aloperidolo, periciazina, sulpiride, zuclopentixolo Miscellanea: fipexide, lorazepam, clorazepato di potassio
Antineoplastici	Mercaptopurina, bleomicina, carboplatino, clorambucile, cisplatino, ciclofosfamide, citarabina, daunorubicina, doxorubicina, idrossicarbamide, L-asparaginasi, molgramostim, oxaliplatino, procarbazina, rituximab, streptozocina, triptorelina, vincristina
Immunosoppressori	Immunoglobuline antilinfociti (da cavallo), sirolimus, talidomide, interferone alfa-2a, azatioprina, adalimumab, everolimus, micofenolato mofetile, metotrexato
Cardiovascolari	Bloccanti dei recettori beta-adrenergici: atenololo, bisoprololo, oxprenololo Diuretici: idroclorotiazide, furosemide, triamterene Altri antipertensivi: captopril, clonidina, diltiazem, metildopa Altri antiaritmici: procainamide, chinidina Miscellanea: clofibrato, dobutamina, fenofibrato
Antitrombotici	Antagonisti della vitamina K: acenocumarolo, fluindione, Eparine: dalteparina, enoxaparina, eparina Enzimi: streptochinasi
Ormoni	Progestinici: linestrenolo, medrogesterone, nomegestrolo Ormoni tiroidei: levotiroxina Corticosteroidi: idrocortisone
Miscellanea	Immunoglobuline umane polivalenti, misoprostolo, ritodrina, ciproterone, darbepoetina alfa, fumarato ferroso, etamsilato, acido folico, calcio fosfato, albumina, cimetidina, metoclopramide, sulfasalazina, 3,4-metilendiossi-metamfetamina, amfetamina, acido lisergico, teofillina, edetati, iodio, 2-mercapto-etansolfonato di sodio, allopurinolo, flurbiprofene, ibuprofene, ketoprofene, naproxene, acido pamidronico, fenilbutazone, urato ossidasi

Adattata da Patel e Gallagher[2] e Vodovar et al[5].

reazioni da ipersensibilità immuno-mediata, essa può essere il principale sintomo in alcuni casi di DF. Il farmaco o suoi metaboliti possono agire direttamente come antigeni oppure fungere da apteni legandosi a una proteina carrier[2]. Ciò determina il richiamo di cellule infiammatorie attraverso meccanismi di ipersensibilità umorale o cellulo-mediata, con successivo rilascio di citochine pirogene endogene da parte delle cellule infiammatorie e conseguente febbre. I pazienti con DF correlata a ipersensibilità immuno-mediata possono sviluppare reazioni gravi, come segnalato con azatioprina e oxaliplatino[6]. In questi casi è controindicato continuare la terapia o eseguire un test di provocazione (*rechallenge*) con il farmaco sospetto. Un altro possibile meccanismo alla base del rilascio di citochine è il danno o la morte cellulare indotti da farmaci. I farmaci antineoplastici inducono frequentemente il rilascio di pirogeni endogeni a seguito della morte della cellula tumorale[3].

FARMACI RESPONSABILI DI FEBBRE IATROGENA – Diversi farmaci possono causare febbre. L'elenco dei farmaci coinvolti più frequentemente (vedi Tabella sopra riportata) è stato stilato principalmente sulla base di *case reports* e più raramente su *case series*. Gli antibiotici (soprattutto i beta-lattamici) sono i farmaci più costantemente e frequentemente segnalati, seguiti dai farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (quali gli anticonvulsivanti), dagli antineoplastici e dagli immunomodulanti[2, 5]. Nella febbre indotta da antibiotici il quadro clinico è tipico e caratteristico. L'antibiotico viene spesso prescritto per un periodo più lungo di quello abitualmente consigliato (ad esempio nella terapia delle endocarditi o delle infezioni dell'osso). Dopo una riduzione della febbre e degli indici infiammatori - quadro interpretabile come apparente successo del trattamento - la febbre ricompare, inducendo lo staff medico a ipotizzare una nuova infezione o un insuccesso terapeutico. Dopo l'esecuzione di ulteriori procedure diagnostiche, comprendenti l'emocoltura e la valutazione degli indici infiammatori, il medico generalmente sospende l'antibiotico per 48 ore, con conseguente sfebbramento e formulazione della diagnosi di DF. Il dato relativo all'elevata incidenza di DF da antibiotici, tuttavia, deve essere interpretato con cautela, poiché la diagnosi di febbre indotta da antibiotici è particolarmente difficile, dato che in questo caso la febbre è uno dei motivi principali che hanno portato alla prescrizione dell'antibiotico[5].

DIAGNOSI DELLA FEBBRE DA FARMACI – Criteri diagnostici – I criteri per la diagnosi di DF comprendono la presenza di febbre, l'assenza di una causa alternativa e un'appropriata correlazione temporale tra esposizione al farmaco e insorgenza di febbre. Più precisamente, i criteri sono i seguenti:

- temperatura corporea superiore ai 38 °C
- assenza di qualsiasi infezione, esclusa da un attento esame obiettivo e da opportune procedure diagnostiche
- assenza di qualsiasi patologia sottostante che possa causare febbre (ad esempio neoplasie maligne, malattia tromboembolica)
- assenza di qualsiasi reazione cutanea
- insorgenza di febbre dopo l'inizio del trattamento (di solito entro dieci giorni)

© CIC Edizioni

• scomparsa della febbre entro le 72 ore successive alla sospensione del farmaco, in assenza di altri interventi
• assenza di recidiva di febbre entro le 72 ore successive alla normalizzazione della temperatura
• esclusione di qualsiasi altra diagnosi alternativa che possa spiegare l'ipertermia associata alla somministrazione di farmaci[5, 9-11]

Manifestazioni cliniche della febbre da farmaci – La febbre è generalmente elevata (circa 39 °C), ma ben tollerata[12]. I grafici della temperatura corporea permettono di distinguere quattro tipologie di febbre: 1) febbre continua, 2) febbre remittente (temperature variabili costantemente superiori ai 38 °C), 3) febbre intermittente (periodi di temperatura normale alternati a picchi di febbre) e 4) febbre intermittente associata a febbre remittente[2]. La febbre compare in genere entro i dieci giorni successivi alla prima somministrazione del farmaco in questione. Tuttavia, il tempo di latenza tra esposizione e comparsa di febbre è molto variabile da un farmaco all'altro e può essere compreso da alcune ore fino a mesi[5]. La diagnosi rimane difficile e il 15% dei casi di DF segnalati alla banca dati nazionale francese di farmacovigilanza soddisfa i criteri della febbre di origine sconosciuta (PUO, *pyrexia of unknown origin*), definita come temperatura corporea superiore ai 38,3 °C per almeno 21 giorni, con assenza di una diagnosi certa dopo una settimana di indagini eseguite in ospedale[5]. In uno studio, l'1,3 % dei casi di PUO segnalati ha avuto una diagnosi finale di DF[13]. Dopo la sospensione del farmaco si osserva in genere una rapida scomparsa della febbre nell'arco di un periodo mediano di un giorno[5].

Le manifestazioni cliniche della DF sono aspecifiche e comprendono, in circa il 20% dei casi, dolori, mialgie, cefalea e sensazione di freddo (brividi)[5]. In presenza di brividi, la diagnosi è particolarmente difficile poiché il quadro clinico è simile a quello osservato nella sepsi. La presenza di un'insufficienza d'organo o di gravi disturbi fisici (quali shock, sindrome da distress respiratorio o alterazione della stato di coscienza) o una progressiva compromissione dello stato generale (calo ponderale, affaticamento, anoressia) permettono di escludere definitivamente una diagnosi di DF non complicata.

Le alterazioni dei parametri ematochimici associate alla DF comprendono leucocitosi[5, 11], eosinofilia[5, 11, 14], aumento della proteina C reattiva (PCR) e della velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES)[5, 11, 14]. Benché le transaminasi sieriche possano aumentare, non si osservano tuttavia valori superiori al doppio dei livelli di normalità. La diagnosi di DF dovrebbe essere esclusa in presenza di grave lisi cellulare o di insufficienza renale acuta.

DIAGNOSI ALTERNATIVE ALLA FEBBRE DA FARMACI – Le diagnosi alternative alla DF comprendono altre ADR associate a ipertermia farmaco-indotta[6]. Le manifestazioni cliniche che escludono la diagnosi di DF comprendono presenza di reazioni cutanee, rigidità muscolare, rabdomiolisi e insufficienza acuta d'organo. La sindrome neurolettica maligna (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*) è una condizione clinica caratterizzata da comparsa di febbre associata a rigidità muscolare che si verifica a distanza di alcuni giorni o settimane dall'inizio del trattamento con farmaci antipsicotici o a seguito di un aumento del loro dosaggio. A differenza di quanto si osserva nella DF, una caratteristica importante della NMS è un alterato stato di coscienza che può essere associato a shock. Gli esami ematochimici mostrano costantemente un aumento significativo dei livelli sierici di creatininchinasi. I sintomi scompaiono entro 24-72 ore dalla sospensione del farmaco[15]. La reazione tipo malattia da siero (SSLR, *serum sickness-like reaction*) è una vasculite da farmaci correlata a una sindrome da ipersensibilità da immunocomplessi (tipo III) che si verifica in genere 7-21 giorni dopo la prima esposizione al farmaco. Le manifestazioni cliniche comprendono febbre, reazioni cutanee (rash, orticaria e prurito), artralgie e linfoadenopatie. I sintomi si risolvono entro i 4-14 giorni successivi alla sospensione del farmaco in questione[6]. La sindrome serotoninergica (SS, *serotoninergic syndrome*) è un ADR dose-correlata che si verifica principalmente in caso di sovradosaggio o di interazioni farmacologiche riguardanti farmaci serotoninergici quali gli inibitori della ricaptazione della serotonina o la 3,4-metilendiossi-N-metamfetamina (MDMA, ecstasy). Oltre alla febbre, nella SS sono presenti anche sintomi neuromuscolari (mioclono, tremore, iperreflessia) e neuropsicologici (agitazione, ipervigilanza, convulsioni) e manifestazioni cliniche correlate all'attivazione del sistema nervoso autonomo (ad esempio midriasi, ipertensione, tachicardia). Nei casi più gravi, gli esami ematochimici indicano rabdomiolisi e coagulazione intravascolare disseminata (DIC, *disseminated intravascular coagulation*); i sintomi, tuttavia, in genere scompaiono rapidamente entro 24-72 ore dalla sospensione del farmaco[16]. Infine, l'ipertermia maligna (MH, *malignant hyperthermia*) è una ADR che si verifica in soggetti geneticamente predisposti, a distanza di alcuni minuti o alcune ore dalla somministrazione di un gas anestetico per via inalatoria. È caratterizzata da febbre improvvisa associata a rigidità muscolare, shock (ipotensione, tachicardia), ipossiemia e acidosi lattica. I sintomi si risolvono rapidamente con una terapia specifica che prevede la sospensione del gas anestetico, il controllo della temperatura corporea e la somministrazione precoce di dantrolene sodico per via endovenosa[17].

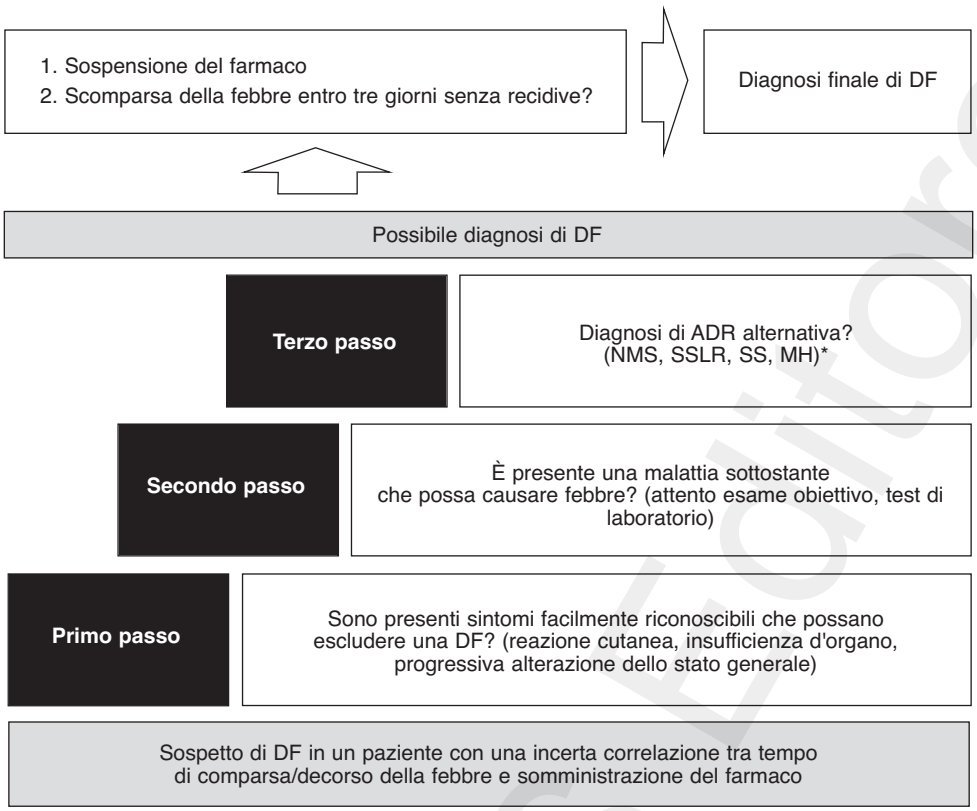
GESTIONE DELLA FEBBRE DA FARMACI – Conseguenze della febbre da farmaci – La febbre da farmaci è una grave ADR che in circa un quarto dei casi può portare a un ricovero ospedaliero o prolungare la degenza di pazienti ospedalizzati. Tuttavia, i dati della banca nazionale francese di farmacovigilanza relativi al periodo 1986-2007 indicano che nel 97% dei casi di DF si è avuto un esito favorevole con guarigione completa e non sono stati segnalati decessi correlati a DF[5]. La DF, inoltre, ha importanti conseguenze di tipo economico poiché comporta un aumento dei costi ospedalieri dovuto a procedure diagnostiche non necessarie e al prolungamento della degenza[18, 19]. In uno studio che ha descritto 51 pazienti con DF ricoverati in diversi ospedali di Dallas, è stato stimato che nel corso dell'ospedalizzazione sono state eseguite in media cinque emocolture/paziente e 2,85 esami radiologici/paziente[20]. Interessanti sono i dati di uno studio statunitense condotto nel 1997 da Classen et al[19], nel quale gli autori hanno stimato che l'insorgenza di DF in pazienti ospedalizzati ha prolungato la degenza di una media di 5,5 giorni e ha comportato un aumento medio dei costi di 9022 dollari per paziente. In pazienti ospedalizzati che hanno sviluppato ADR di diverso tipo, quali emorragie e insufficienza renale, la durata della degenza e i costi aggiuntivi sono aumentati di soli 1,74 giorni e di 2014 dollari per paziente, rispettivamente.

Approccio alla diagnosi della febbre da farmaci – La diagnosi della DF rimane una sfida importante per i seguenti motivi: 1) non sono stati identificati fattori di rischio certi; 2) una diagnosi errata (ad esempio DF diagnosticata come sepsi) può comportare un prolungamento della terapia antibiotica; 3) la diagnosi definitiva è retrospettiva e viene formulata sulla base della sospensione del farmaco sospetto; 4) può essere dannoso sospendere il farmaco in questione se quest'ultimo è necessario per trattare una malattia di base[3, 4, 6].

Quando si sospetta una DF in un paziente con una incerta correlazione tra tempo di comparsa/decorso della febbre e somminis-

COPIA NON VALIDA

Figura 1. Approccio alla diagnosi di febbre da farmaci (DF)



*NMS: sindrome neurolettica maligna; SSLR: reazione tipo malattia da siero; SS: sindrome serotoninergica; MH: ipertermia maligna.

strazione del farmaco, per arrivare alla diagnosi di DF consigliamo di seguire i passi elencati nella Figura 1 sopra riportata. Il primo passo dell'iter diagnostico consiste nell'identificare sintomi facilmente riconoscibili che possano escludere una DF, ad esempio la comparsa di una reazione cutanea, una insufficienza d'organo e una progressiva alterazione dello stato generale del paziente (calo ponderale, affaticamento, anoressia). Il secondo passo consiste nell'attento esame del paziente e nell'esecuzione di alcune indagini diagnostiche allo scopo di escludere diverse malattie di base che possono causare febbre. L'elenco degli esami ematochimici e di diagnostica per immagini dovrebbe perlomeno comprendere un esame emocromocitometrico completo, la determinazione delle concentrazioni sieriche di creatinina e di proteina C reattiva (PCR), transaminasi, emocoltura, analisi delle urine e radiografia del torace. Il terzo passo consiste nell'identificare un'eventuale esposizione a farmaci (quali neurolettici, inibitori della ricaptazione della serotonina e gas anestetici per inalazione) che possa suggerire una diagnosi di ADR alternativa e i relativi sintomi associati (quali rigidità muscolare, mioglobinuria, artralgie, linfoadenopatie, iperreflessia, nausea e diarrea).

Questi tre passaggi permettono di escludere molte altre diagnosi e di consolidare l'ipotesi di DF. La diagnosi definitiva viene formulata sulla base della scomparsa della febbre entro tre giorni dalla sospensione del farmaco, in assenza di recidive successive. Un ulteriore test di conferma è il *rechallenge*, test eseguito nel 30% dei casi presenti nella banca dati FNPD senza un peggioramento dello stato clinico del paziente[5]. Tuttavia, nei pazienti con reazioni da ipersensibilità (un importante meccanismo alla base della DF), il *rechallenge* è potenzialmente pericoloso poiché in questi soggetti una nuova esposizione al farmaco può comportare conseguenze gravi e persino fatali.

CONCLUSIONI – La febbre da farmaci è una reazione avversa ad alti costi sanitari, sottodiagnosticata e sottosegnalata. La diagnosi rimane difficile per l'assenza di chiari fattori di rischio, per la possibilità di errori diagnostici (ad esempio DF diagnosticata come sepsi) e per la difficoltà legata alla decisione di sospendere il trattamento farmacologico. Nonostante la febbre da farmaci sia un evento raro, i medici dovrebbero prendere in considerazione l'ipotesi di una ADR nella valutazione diagnostica in un paziente febbrile. Un attento approccio seguendo un iter *step-by-step* può essere utile per formulare la diagnosi.

Conflitti di interesse - Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

1. Hanson MA. Drug fever. Remember to consider it in diagnosis. Postgraduate Medicine 1991; 89:167–170.
2. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. Pharmacotherapy 2010; 30:57–69.
3. Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. American Pharmacy 1993; NS33:39–42.
4. Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. Journal of the American Medical Association 1981; 245:851–854.
5. Vodovar D, Le Beller C, Mégarbane B, et al. Drug fever: a descriptive cohort study from the French National Pharmacovigilance Database. Drug Safety 2012; 35:759–767.
6. Tisdale J, Miller D. Drug induced disease: prevention, detection, management Bethesda: American Society of Health System Pharmacists; 2010.
7. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. Medical Toxicology and Adverse Drug Experience 1988; 3:376–386.
8. Kumar KL, Reuler JB. Drug fever. Western Journal of Medicine 1986; 144:753–755.
9. Young EJ, Fainstein V, Musher DM. Drug-induced fever: cases seen in the evaluation of unexplained fever in a general hospital population. Reviews of Infectious Diseases 1982;4:69–77.
10. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. Chest 1994; 106:1124–1128.
11. Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. Infectious Disease Clinics of North America 1996; 10:85–91.
12. Mackowiak PA. The febrile patient: diagnostic, prognostic and therapeutic considerations. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library 2004; 9:2297–2301.
13. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40:1–30.
14. Tabor PA. Drug-induced fever. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy 1986; 20:413–420.
15. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. Canadian Medical Association Journal 2010; 182:E834–E838.
16. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. New England Journal of Medicine 2005; 352:1112–1120.
17. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. British Journal of Anaesthesia 2011; 107:48–56.
18. Harris LF, Holdsambeck HK. Drug fever: surprisingly common and costly. Journal of the Medical Association of the State of Alabama 1986; 56:19–22.
19. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. Journal of the American Medical Association 1997; 277:301–306.
20. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. Annals of Internal Medicine 1987; 106: 728–733.

Copyright © 2014 Lippincott Williams & Wilkins. La riproduzione o trasmissione in qualsiasi modo e su qualsiasi supporto, totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati sulla edizione italiana o americana di *Adverse Drug Reaction Bulletin* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore italiano, CIS Editore S.r.l. o rispettivamente americano, Lippincott Williams & Wilkins, a business of Wolters Kluwer Health. Nessuna parte della pubblicazione può comunque essere riprodotta, trasmessa o usata a scopo promozionale o pubblicitario.
Una copia € 5,20, abbonamento annuo € 39,00 da versare tramite assegno o sul c/c postale 13694203 intestato a CIS Editore S.r.l., Via S. Siro 1 - 20149 Milano, Tel. 02 4694542.