



**ANALISI DELLE SEGNALAZIONI
DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA DA FARMACI
RELATIVA AL 2011**

Cenni storici

Fin dall'antichità, è stato possibile intuire e stabilire delle regole generali di tipo causa/effetto, pertanto si sospettavano pericoli e si suggerivano cautele, sottintendendo una qualche forma di sorveglianza dell'uso dei medicinali.

Ippocrate già descriveva i danni da farmaci ed introduceva il concetto di variabilità individuale, quando si riferiva ai diversi esiti terapeutici nei singoli pazienti.

Celso ha scritto che in medicina le regole possono essere assolute, ma le conseguenze possono essere variabili.

La Patologia iatrogena o Patologia da Farmaci

Malattia o danno funzionale attribuibile direttamente o indirettamente alla terapia, all'atto diagnostico o alla prevenzione.

Negli ultimi anni, emergono sempre più informazioni e segnalazioni sugli effetti collaterali: le reazioni avverse (ADR = Adverse Drug Reactions) da farmaci e da vaccini si stanno dimostrando essere la punta di un iceberg ancora in gran parte sommerso.

Razionale, Obiettivi e Definizione di FarmacoVigilanza (FV)

Ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), l'attività di FV valuta il profilo di sicurezza dei farmaci immessi durante il loro impiego nella pratica medica quotidiana, cioè quando più numerosi sono gli utilizzatori. Il principale obiettivo, quindi, della FV è quello d'identificare prima possibile nuovi potenziali rischi associati all'assunzione dei

farmaci. Essa va attentamente condotta da tutti gli operatori sanitari (medici, farmacisti, biologi, infermieri) e dall'azienda farmaceutica titolare dell'AIC, perché la segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa a farmaco è certamente lo strumento più efficace per generare nuovi segnali di allarme.

Per effetto della recente normativa in materia di FV (già in vigore dal luglio 2012 ed introdotta per rendere l'intero sistema più coordinato e coerente) vanno segnalati gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'utilizzo di un medicinale (usato in conformità alle indicazioni di cui alla specifica autorizzazione all'immissione in commercio), quelli derivanti da errori terapeutici e da usi non conformi alle indicazioni, inclusi il sovradosaggio, l'abuso, l'uso improprio, l'uso off label e l'effetto nocivo associato all'esposizione per motivi professionali. Con riferimento "all'effetto nocivo e non voluto", il tentativo di suicidio ed il suicidio stesso, se connessi all'uso del medicinale (indipendentemente dalle modalità di utilizzo dello stesso) sono da segnalare, in quanto la conoscenza di questi eventi potrebbe, comunque, portare a valutazioni regolatorie. La progressione di malattia non è una ADR, pertanto non è da segnalare. Tuttavia, l'inefficacia di un medicinale, alla stregua di ogni insorgenza di ADR correlata all'uso dello stesso è, invece, da segnalare. La mancata efficacia si configura come reazione avversa grave nel caso di: farmaci salvavita, vaccini, contraccettivi. Le varie iniziative, di specifica formazione rivolta agli operatori del settore, dovrebbero usare strategie appropriate di comunicazione del rischio, allo scopo di evitare allarmi non necessari, spesso causa di interruzioni ingiustificate delle terapie o di fiducia mal riposta del nuovo farmaco.

Normativa di riferimento

DM 95/2003

DM 12/12/2003

Decreto L.vo 216/2006

Regolamento (UE) n.1235/2010 e Direttiva 2010/84/EU.

Cosa segnalare

La segnalazione spontanea riguarda tutte le reazioni avverse (gravi, non gravi, note e non note) correlate all'utilizzo di tutti i medicinali; pertanto, l'AIFA ritiene superata l'esigenza di pubblicare l'elenco nazionale di farmaci sottoposti a monitoraggio.

Gli esami di laboratorio e strumentali sono da riportare integralmente e con i relativi referti. Infine, con particolare attenzione alle reazioni gravi, una segnalazione di qualità andrebbe accompagnata dalla raccolta di una buona anamnesi sia familiare, sia farmacologica.

I Fattori di rischio per le ADR

I fattori di rischio per l'insorgenza di un evento avverso conseguente all'assunzione di medicinali possono essere diversi:

- Età: patologie concomitanti e poli terapia farmacologica (negli anziani, il dosaggio dovrebbe essere rapportato all'efficienza metabolica del fegato di quel paziente ed alla capacità di filtrazione renale. La durata della terapia, negli anziani, risulta essere spesso di tipo continuativo. Nei pazienti, invece, in età pediatrica gli aspetti metabolici devono essere rapportati al grado di immaturità funzionale presente nei primi anni di vita. La fascia più a rischio dell'infanzia è quella 0-4 anni.
- Nutrizione: l'aspetto nutrizionale ed il peso corporeo rivestono importanza e gli inibitori enzimatici presenti negli alimenti (es. pompelmo) l'assunzione di alimenti in concomitanza con quella del farmaco modificano l'assorbimento e quindi la biodisponibilità (es. sali di ferro, antibiotici).
- L'alcool: importante induttore enzimatico che altera la biodisponibilità di molti farmaci.
- Dose-durata: fattore dal potenziale rischio di tossicità.
- Interazione: con altri farmaci, compresi quelli non convenzionali (es. omeopatici-erboristici-ayurvedici) e con gli alimenti.
- Genetica e farmacogenomica: sia in termini di cura (studio dell'efficacia) sia in termini di sicurezza (prevenzione rischio di ADR).
- Sesso: l'appartenenza al genere femminile sembra costituire un potenziale fattore di rischio per l'insorgenza di ADR. Importanti sono le caratteristiche fisiche (volume di acqua, massa muscolare), fisiologiche (ciclo mestruale, gravidanza, menopausa), farmacocinetiche (biodisponibilità, distribuzione, metabolismo, escrezione). Tutti i risultati confermano un rischio più elevato di sviluppare ADR nel genere femminile rispetto a quello maschile. Il rischio aumenta con l'età e con il numero di farmaci prescritti.

La segnalazione spontanea in Italia, con particolare riferimento ai segnali emersi:

In tema di eventi avversi, l'Italia (la Toscana spicca come modello positivo) è in linea con altri paesi europei, come Francia e Olanda. Tuttavia, gli eventi avversi prevedibili sono in Italia di più rispetto al tasso riscontrato in altri paesi.

Tra i segnali emersi:

1. Domperidone e Convulsioni a livello pediatrico
2. Inibitori di Pompa Protonica (IPP) e Alopecia
3. Fluorochinolonici e Disturbi Visivi
4. Colchicina e Rabdomiolisi
5. Sodio Ferrigluconato e Ipersensibilità
6. Dronedarone e Insufficienza Renale Acuta
7. Bifosfonati e Fibrillazione Atriale
8. Ceftriaxone e Shock Anafilattico
9. Progestinici e Parestesia

La segnalazione spontanea in Lombardia:

Nel 2011, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 9170 schede di sospette ADR, delle quali 1412 si riferiscono a Vaccini. Il tasso di segnalazione risulta di 924 segnalazioni per milione di abitanti, con il 35% di reazioni gravi. Si conferma in aumento costante il tasso di segnalazione per milione di abitanti, grazie al lavoro di sensibilizzazione del Centro Regionale lombardo ed alla prosecuzione dei progetti di Farmacovigilanza finanziati da AIFA con fondi ad hoc. Pertanto, la segnalazione spontanea in Regione Lombardia mantiene il trend positivo, arrivando a rappresentare il 43% delle segnalazioni fatte nel 2011 in tutta Italia. La quota maggiore delle schede di segnalazione è stata compilata dai medici ospedalieri (52%), prevalentemente in virtù dell'attivazione e/o prosecuzione dei progetti attivi di farmacovigilanza. La seconda fonte per numerosità è rappresentata dai farmacisti che si sono mantenuti al 19% delle segnalazioni. I medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta hanno ulteriormente ridotto, rispetto agli anni precedenti, il numero delle segnalazioni di reazioni avverse (-0.56%) così come gli specialisti (-1.09%), mentre si è assistito ad un lieve aumento delle segnalazioni da parte degli infermieri (+0.12%). Anche quest'anno, il divario tra le segnalazioni provenienti dal territorio e quelle provenienti dall'ospedale è aumentato,

probabilmente in conseguenza di un numero maggiore di progetti di farmacovigilanza incentrati sull'attività ospedaliera rispetto a quelli destinati al territorio. Pertanto, si rende necessario implementare l'attività di sensibilizzazione alla segnalazione delle reazioni avverse nei confronti dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, fonte molto importante in quanto direttamente e costantemente a contatto con tutti i pazienti in trattamento, in particolare con farmaci potenzialmente esposti, quindi al rischio di sviluppare una reazione avversa più o meno grave. Quanto sopra riveste una grande importanza in ambito pediatrico, dove una buona parte dei farmaci viene utilizzata off-label. Per quanto riguarda l'esito delle reazioni, nel 54,6% dei casi si è avuta una completa guarigione, dato in aumento rispetto a quello dello scorso anno, probabilmente per una maggiore attenzione all'evoluzione della ADR. In 98 casi la reazione ha avuto esito fatale: in 12 pazienti il decesso era attribuibile al farmaco, in 35 il farmaco potrebbe aver contribuito, in 27 non era correlabile alla terapia e nei restanti 24 casi la causa del decesso è rimasta sconosciuta. Rispetto al 2010 il numero assoluto dei decessi è diminuito (124 decessi nel 2010). Nell'11.5% dei casi l'esito della reazione non è disponibile e questo rende meno apprezzabile la qualità complessiva della segnalazione e più incerta la definizione del nesso di causalità da parte del Centro Regionale di Farmacovigilanza, da cui l'importanza di precisare sempre l'esito della reazione.

Segnalazioni regionali per principio attivo:

Il numero di segnalazioni per principio attivo può ovviamente risultare maggiore del numero di schede in quanto ciascuna di esse può riportare più di un principio attivo sospetto.

Nella seguente tabella viene indicata la ripartizione per ATC delle segnalazioni:

J	Antimicrobici generali per uso sistemico	3111
C	Sangue ed organi emopoietici	1335
L	Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	1260
N	Sistema nervoso	1129
M	Sistema muscolo-scheletrico	802
C	Sistema cardiovascolare	782
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	572
V	Vari	298

R	Sistema respiratorio	187
H	Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	127
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	106
D	Dermatologici	55
S	Organi di senso	54
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	35

La classe ATC J (Antimicrobici per uso sistemico) ha registrato il maggior numero di segnalazioni (33.9% del totale); tale classe comprende tutti gli antimicrobici per uso sistemico, compresi i vaccini.

Il vaccino con il maggior numero di segnalazioni è stato quello contro il papilloma virus, che ha superato con 1041 segnalazioni quello anti-influenzale, responsabile di sole 51 ADR.

Questo è probabilmente dovuto al fatto che rispetto al 2010 si è ridotta l'attenzione nei confronti delle vaccinazioni stagionali, per contro è stato intensificato il lavoro da parte delle ASL nella rilevazione delle reazioni avverse da vaccino anti - HPV, nell'ambito del progetto condotto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

Gli antibatterici per uso sistemico hanno totalizzato 1311 segnalazioni ed in particolare l'associazione amoxicillina+acido clavulanico ha rappresentato il 34,5% del totale delle reazioni avverse da antibatterici.

Seguono, come numero di segnalazioni, i farmaci del sangue ed organi emopoietici (14.5% del totale) e i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (13.7% del totale). Questi valori sono probabilmente influenzati dalla prosecuzione dei progetti condotti ad hoc sulla TAO (terapia anticoagulante orale) e sui farmaci oncologici. Nell'ambito della classe ATC B infatti il warfarin è il principio attivo con il maggior numero di segnalazioni (570) seguito dall'acido acetilsalicilico con 198 segnalazioni. Per quanto riguarda l'ATC L, gli anticorpi monoclonali sono la classe di farmaci più rappresentata (243) ed il principio attivo con il maggior numero di segnalazioni è rappresentato dal rituximab con 133 ADR. I farmaci del sistema nervoso (N) hanno totalizzato il 12.3% del totale, il maggior numero di segnalazioni coinvolge gli analgesici, con la prevalenza del paracetamolo da solo o in

associazione. Tra le classi ATC con meno di 1000 segnalazioni, si colloca la classe M (Sistema muscolo-scheletrico) con 8.7% del totale. Nell'ambito di questa classe prevalgono i farmaci antinfiammatori non steroidei, in particolare il ketoprofene e l'ibuprofene (121).

Considerazioni conclusive sulla segnalazione regionale:

Anche nel 2011 la segnalazione spontanea in Regione Lombardia si mantiene al di sopra degli standard richiesti dall'OMS. E' stato infatti superato di molto il gold standard (300 segnalazioni per milione di abitanti/anno), anche se la gravità delle reazioni è diminuita dal 44% del 2010 al 35% del 2011, mantenendosi comunque al di sopra del 30% auspicato dall'OMS. L'aumento del numero di segnalazioni è primariamente attribuibile alla prosecuzione di specifici progetti regionali, che hanno il merito di risvegliare l'interesse attorno alla farmacovigilanza e di coinvolgere categorie di medici che tradizionalmente non erano mai stati coinvolti nella segnalazione di reazioni avverse da farmaci.

Il progetto Mereafaps (rilevazione effettuata in pazienti che afferiscono ai centri di Pronto Soccorso) ha mantenuto un ottimo risultato ed ha messo in rete 49 PS in regione Lombardia, a cui si aggiungono numerosi altri PS di altre 8 regioni. Un contributo importante hanno dato anche i progetti che coinvolgono gli oncologi (FARMAONCO), gli ematologi (FARMAREL), i dermatologi (REACT), i pediatri (MEAP), i centri per la gestione della terapia anticoagulante orale (FARMAMICO) ed i reparti di ospedalieri (FARMAMONITO). Tutti i progetti hanno anche contribuito ad una maggiore appropriatezza d'uso dei farmaci. Una nota particolare merita il progetto FARVICA per la rilevazione degli errori nell'uso di farmaci, che è partito nel 2009 coinvolgendo i tre centri antiveleni (CAV) della Regione (Osp.Niguarda di Milano, Osp.Riuniti di Bergamo e di Pavia) ed è stato successivamente esteso, a livello nazionale, coinvolgendo i CAV di Campania, Puglia e Toscana.

L'aspetto più critico dell'aumento del numero di segnalazioni potrebbe essere il rischio che, al termine dei progetti, il tasso di segnalazione non si mantenga ai livelli raggiunti; pertanto è importante perseverare nella continua attività di sensibilizzazione e formazione di tutti i professionisti sanitari (medici, farmacisti, infermieri). Questa attività formativa deve rispondere anche alla necessità, nell'ambito dei progetti medesimi, di porre particolare attenzione agli aspetti "qualitativi" della segnalazione spontanea, soprattutto per le reazioni

gravi, curando in particolar modo la completezza e la congruità dei dati riportati nella scheda. E' importante sottolineare che il Centro Regionale di Farmacovigilanza riveste un ruolo fondamentale nel controllo di qualità delle schede di segnalazione di reazione avversa, valutando, in primo luogo, la congruità tra il cartaceo e la versione della scheda inserita nella RNF, correggendo eventuali errori di codifica delle reazioni avverse, secondo il dizionario MEDdRA. Inoltre, come attività istituzionale, il Centro Regionale provvede alla definizione del nesso di causalità farmaco sospetto/reazione avversa, utilizzando l'algoritmo di Naranjo, scelto dall'AIFA come strumento di valutazione per tutti i Centri regionali. Anche per quest'anno, l'obiettivo chiave del Centro Regionale di FV resta il maggior coinvolgimento (nel sistema di farmacovigilanza lombardo) dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta e ciò per diversificare la provenienza delle segnalazioni di reazioni avverse, al fine di avere un quadro completo della sicurezza d'uso dei farmaci: non solo a livello ospedaliero ma anche territoriale. Tutto il lavoro svolto dagli ospedali, dalle ASL e dal Centro stesso è rivolto ad avere una buona qualità ed un numero adeguato di segnalazioni e mira a generare precoci segnali d'allarme che, una volta confermati con studi specifici, possano contribuire a definire in modo più sicuro e puntuale, il profilo rischio/beneficio dei farmaci, nelle reali condizioni di utilizzo. Pertanto, è di fondamentale importanza la sensibilizzazione continua, dei medici e di tutti gli operatori sanitari, alla farmacovigilanza ed alla segnalazione spontanea, come parte integrante della pratica clinica quotidiana e non come atto burocratico.

La segnalazione spontanea presso L'ASL di Brescia

Complessivamente, sono pervenute 970 segnalazioni, delle quali 813 appartengono al Progetto di FarmacoVigilanza attiva di monitoraggio della vaccinazione antiHPV (418 relative alla prima dose, 204 alla seconda e 191 alla terza) e 157 riguardano la segnalazione ADR proveniente dagli abituali segnalatori aziendali (Igienisti – MMG – PLS – Farmacisti - Infermieri).

In particolare, sono pervenute le segnalazioni relative a:

16 reazioni gravi, a carico di **908** femmine e **846** ADR da vaccino.

Relativamente alla provenienza delle segnalazioni, hanno segnalato:

- 884 (71 + 813) volte i Biologi ,

- 35 Medici Ospedalieri,
- 24 Medici Igienisti,
- 11 Medici di Medicina Generale,
- 9 Farmacisti,
- 3 Pediatri di Libera Scelta,
- 2 volte un dr.ssa in Chimica
- 1 Assistente Sanitaria,
- 1 Medico Scolastico,

Con riferimento alle segnalazioni provenienti dai Biologi, si precisa che le 884 segnalazioni di cui sopra appartengono a due differenti Progetti AIFA di FarmacoVigilanza attiva, ai quali questa Azienda ha deciso di aderire per offrire il proprio contributo al raggiungimento delle peculiari conoscenze, sia sulle terapie anticoagulanti orali, sia sugli eventi avversi da vaccinazione anti-HPV (papilloma virus).

Ogni ulteriore dettaglio, in merito ai summenzionati Progetti, sarà presto disponibile sul portale aziendale, nella sezione di FV, all'interno dei due specifici elaborati realizzati dai rispettivi responsabili scientifici: dr.ssa Daria Bettoni, in qualità di responsabile locale di FV per conto dell'Azienda Spedali Civili e la dr.ssa Sandrina Masiello, in qualità di responsabile locale per conto dell'ASL di Brescia.

1. AVAMYS (rinologico a base di fluticasone) e shock anafilattico
2. EFIENT (antitrombotico a base di prasugrel) ed emorragia cerebrale
3. BRONCOVALEAS (antiasmatico a base di salbutamolo) e blocco respiratorio
4. BRUFEN (antinfiammatorio a base di ibuprofene) e aumento INR
5. COUMADIN (antitrombotico a base di warfarin) ed emorragia maggiore
6. INFANRIX + PREVENAR (vaccini) e pianto inconsolabile
7. ELOXATIN (antineoplastico a base di oxaliplatino) ed iperpiressia
8. SUTENT (antineoplastico a base di sunitinib) e decesso
9. CERVARIX (vaccino) e vertigini con nausea
10. DUODOPA (antiparkinsoniano a base di levodopa) ed emorragia intestinale
11. IMPROMEN (psicolettico a base di bromperidolo) e tachicardia con tremori, orticaria bollosa, febbre, angina
12. CASODEX (endocrinologico a base di bicalutamide) ed epatite iatrogena

13. SERENASE (psicolettico a base di aloperidolo) e spasmi muscolari
14. AUGMENTIN (antibatterico a base di amoxicillina) e shock, ipotensione, dispnea
15. EPOSERIN (antibatterico a base di ceftizoxima) e vomito con perdita di coscienza

Sensibilizzazione alla FV e come evitare la cascata prescrittiva

La divulgazione dei dati della segnalazione dovrebbe promuovere la segnalazione diretta delle reazioni avverse da farmaci da parte di tutti. Con un medicinale curiamo solo una malattia o una malattia da farmaco? Un effetto collaterale, una reazione avversa da farmaco o da vaccino può indurre un nuovo stato di malattia che, talvolta, risulta essere misconosciuto, ma che può avere diverse conseguenze, come la successiva necessità di assumere un altro farmaco per curare l'effetto collaterale del primo farmaco assunto. Prende così il via l'infausta cascata prescrittiva di medicinali. La FV non dovrebbe focalizzarsi solamente sulla rilevazione di possibili reazioni avverse, ma anche sulla individuazione delle strategie terapeutiche. La farmacovigilanza consiste sempre di più nella capacità di valutare in modo collaborativo con i pazienti l'accettabilità e la comprensione delle terapie come parte dei percorsi assistenziali, nei quali interferiscono numerosi fattori. La sfida sta proprio nel passaggio da un ruolo di vigilanza sulle terapie a quello di osservazione sui problemi dei pazienti, per cercare d'individuare ed attivare una riflessione sulle loro possibili cause, tra le quali giocano un ruolo di primo piano i farmaci.

La FV è una questione di salute pubblica, viste le ricadute positive sul contenimento dei costi sanitari.

L'articolo sulla segnalazione spontanea, pubblicato su "Focus" del maggio 2011, sottolineava il miglioramento della farmacovigilanza italiana in questi anni. Miglioramento che non si misura solo nell'aumento del numero delle segnalazioni (dato comunque importante) ma anche nella valutazione del nesso di causalità, nell'analisi dei segnali e nei buoni risultati dei progetti di farmacovigilanza attiva, realizzati negli ultimi anni. Molti fattori hanno contribuito a questo risultato positivo: la collaborazione di medici e farmacisti, il coinvolgimento dei responsabili locali della farmacovigilanza, in particolare la collaborazione tra l'ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA e i centri regionali. Nel corso di questi anni i centri regionali hanno assunto nuove responsabilità, hanno migliorato il rapporto con i responsabili locali di farmacovigilanza, hanno sviluppato un rapporto di collaborazione con l'AIFA, senza interferire con l'attività regolatoria. Si può dire che nella

discussione che ha portato alla nuova legislazione europea si siano confrontate due linee di pensiero: quella che vedeva l'attività di farmacovigilanza strettamente connessa con l'informazione indipendente (con un forte legame con i prescrittori e la promozione dell'appropriatezza d'uso dei farmaci) e l'altra che invece vedeva la segnalazione spontanea solo come una parte dell'attività regolatoria delle agenzie nazionali e di quella europea. La prima considera i centri regionali come una articolazione indispensabile della farmacovigilanza, per un migliore rapporto con i medici e gli altri operatori sanitari; la seconda mira a concentrare le attività nelle agenzie nazionali. Un buon sistema di informazione indipendente e di orientamento all'appropriatezza d'uso dei farmaci può avere anche ricadute economiche, in termini di migliori cure, minori sprechi, minori reazioni avverse da farmaci. D'altra parte l'esempio dell'Italia è sotto gli occhi di tutti: a parità di spesa con gli anni precedenti, i centri regionali hanno dato un importante contributo al miglioramento della farmacovigilanza.

Siamo perfettamente "europei" sulla farmacovigilanza. La certificazione arriva dalla Relazione annuale 2010 sulla vigilanza post-marketing che l'Aifa ha trasmesso alle Camere e per la prima volta, da quando è stato istituito il sistema di monitoraggio, l'Italia ha varcato la soglia fatidica delle 300 segnalazioni per milione di abitanti, il tasso individuato dall'Organizzazione mondiale della Sanità come il "gold standard" di una efficace rete nazionale di farmacovigilanza. Ma quello che balza agli occhi è soprattutto l'accelerazione degli ultimi cinque anni: dopo la "crisi" del 2005 (quando le segnalazioni furono "soltanto" 5.709, in arretramento rispetto al 2004) il tasso medio nazionale è cresciuto sensibilmente.

U.O. FarmacoVigilanza dell'ASL di Brescia
Tel. 030/3839235 Fax 030/3839327
e-mail: sandrina.masiello@aslbreccia.it