



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA
E TRATTAMENTI INNOVATIVI

CICLO XXVII°

COORDINATORE Prof.ssa Elisabetta Teodori

**MEREA FaPS: uno Studio di Farmacovigilanza Attiva
e Farmacoepidemiologia in Pronto Soccorso**

Settore Scientifico Disciplinare BIO/14

Dottorando
Dott. Nicolò Lombardi

Tutor Scientifico
Prof. Alessandro Mugelli

Tutor Teorico
Dott. Alfredo Vannacci

Coordinatore
Prof.ssa Elisabetta Teodori

Anni 2012/2014

*A mia madre,
la donna più forte e coraggiosa*

“La felicità, sì la felicità.

A proposito di felicità, cercatela tutti i giorni, continuamente.
Anzi chiunque mi ascolti ora, si metta in cerca della felicità ora,
in questo momento stesso perché lì ce l'avete,
ce l'abbiamo, perché l'hanno data a tutti noi,
ce l'hanno data in dono quand'eravamo piccoli,
ce l'hanno data in regalo, in dote
ed era un regalo così bello che l'abbiamo nascosto
come fanno i cani con l'osso quando lo nascondono
e molti di noi l'hanno nascosta così bene
che non si ricordano dove l'hanno messa,
ma ce l'abbiamo, ce l'avete.

Guardate in tutti i ripostigli, gli scaffali, gli scomparti della vostra anima,
buttate tutto all'aria, i cassetti i comodini che c'avete dentro.

Vedrete che esce fuori.

C'è la felicità, provate a buttarvi di scatto, magari la pigliate di sorpresa,
ma è lì.

Dobbiamo pensarci sempre alla felicità
e anche se lei qualche volta si dimentica di noi,
noi non ci dobbiamo MAI dimenticare di lei, fino all'ultimo giorno della nostra vita.”

Roberto Benigni, I Dieci Comandamenti, 2014

Indice

Indice.....	1
Ringraziamenti	4
Abstract	7
Abbreviazioni.....	8
INTRODUZIONE.....	9
1 Principi di farmacovigilanza.....	12
1.1 Obiettivi.....	12
1.2 La segnalazione spontanea	13
1.3 La sottosegnalazione	16
1.4 Il segnale di allarme	20
1.5 Attribuzione della relazione di causalità.....	24
1.6 Provvedimenti conseguenti alla farmacovigilanza	27
2 Classificazione delle ADR	28
2.1 Classificazione delle ADR sulla base del meccanismo.....	28
2.2 Classificazione delle ADR in base alla loro natura.....	31
2.3 Classificazione delle ADR in base alla frequenza	35
2.4 Classificazione delle ADR in base alla gravità	36
2.5 Classificazione delle ADR in base alla notorietà.....	36
2.6 Classificazione delle ADR in base alla prevedibilità/evitabilità.....	37
2.7 Classificazione delle ADR in base all’attribuzione di causalità	37
2.8 Classificazione delle ADR in base alla specificità	38
2.9 Classificazione DoTS.....	38
3 Fattori predisponenti alle ADR	42
3.1 Interazioni tra farmaci	42
3.2 Sesso.....	44
3.3 Età.....	44
3.4 Origine etnica.....	47
3.5 Gravidanza	48
3.6 Allattamento.....	49

3.7 Il problema dell'autoprescrizione.....	50
4 Epidemiologia delle ADR	52
4.1 ADR in ambiente extraospedaliero.....	53
4.2 ADR come causa di accesso al pronto soccorso.....	54
4.3 ADR come causa di ospedalizzazione	57
4.4 ADR insorte in ospedale.....	58
4.5 ADR fatali	59
4.6 ADR prevedibili/evitabili.....	60
4.7 ADR come causa di spesa sanitaria	62
5 Farmacovigilanza: una disciplina in continua evoluzione	64
5.1 La necessità di una nuova normativa.....	65
5.2 Il futuro della farmacovigilanza	71
6 La farmacovigilanza attiva.....	73
6.1 Siti Sentinella	73
6.2 Monitoraggio intensivo (Drug Event Monitoring)	74
6.3 Registri	75
6.4 Studi osservazionali comparativi.....	76
6.5 Database automatizzati	78
7 MEREFaPS: uno Studio di Farmacovigilanza Attiva e Farmacoepidemiologia in Pronto Soccorso	79
7.1 Introduzione	79
7.2 Razionale	80
7.3 Obiettivi.....	80
7.4 Disegno dello studio.....	81
7.4.1 Tipo di studio	81
7.4.2 Centri partecipanti	81
7.4.3 End-Points	83
7.4.4 Fase iniziale	84
7.4.5 Fase di raccolta dei dati	86
7.4.6 Fase di analisi delle schede	87
7.4.7 Archiviazione dei dati.....	88
7.4.8 Analisi dei dati raccolti.....	89

7.5 Inizio e durata dello studio.....	91
7.6 Criteri di inclusione/esclusione	91
7.7 Procedure per la tutela della Privacy.....	91
8 Risultati.....	93
8.1 L'effetto della sensibilizzazione.....	116
8.2 ADR clinicamente rilevanti.....	118
9 Discussione.....	120
10 Limiti e punti di forza dello Studio.....	124
11 Conclusioni.....	126
12 Allegati.....	128
13 Bibliografia	144
14 Sitografia	157
15 Comunicazioni e Poster prodotti nell'ambito dello Studio MEREAFaPS.....	158
16 Pubblicazioni prodotte nell'ambito dello Studio MEREAFaPS	160

Ringraziamenti

Per questo lavoro di Tesi di Dottorato in Farmacologia vorrei ringraziare innanzitutto i miei Tutor, il Professor Alessandro Mugelli ed il Dottor Alfredo Vannacci, per l'immensa opportunità professionale e la fiducia dimostratami ogni giorno fino ad oggi, a partire dalla conclusione del mio percorso di laurea magistrale in farmacia.

Ringrazio la Prof.ssa Lisa Giovannelli per il costante ed incondizionato supporto da lei ricevuto.

Ringrazio tutto il Gruppo della Farmacovigilanza, Fitovigilanza e Farmacoepidemiologia del dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino dell'Università degli Studi di Firenze: le Dottoresse Valentina Maggini e Martina Moschini, colleghe e amiche sincere; la Dott.ssa Alessandra Pugi, professionista impeccabile con la quale mi sono sempre potuto confrontare; il compagno di scrivania Ing. Roberto Bonaiuti, detto Bob, che mi ha sopportato e supportato in ogni mia carenza informatica, senza mai perdere la pazienza; la Dott.ssa Ersilia Lucenteforte, valido supporto epidemiologico, ed infine la Dott.ssa Eugenia Gallo, nostra preziosissima consigliera.

Un ringraziamento speciale va alla mia collega dottoranda Maria Carmela Lenti, che ha condiviso con me ogni singolo momento di questi tre anni di Dottorato. Solo lei può capire quello che abbiamo affrontato per portare a termine a testa alta questa inestimabile esperienza di vita.

Un ringraziamento sincero va alle giovani studentesse, approdate recentemente nel nostro Gruppo di Ricerca, alle quali auguro un futuro professionale (e non solo) pieno di ispirazioni e soddisfazioni. Grazie davvero a Erika Ruffino, Giada Crescioli, Rossella Stimolo e Francesca Barni.

Un ringraziamento sentito al Dottor Francesco Lapi, che, seppur a distanza, non ha mai mancato di insegnarmi, ricordandomi sempre quanto sia importante che io non perda mai il mio entusiasmo.

Un ringraziamento doveroso alla Dott.ssa Maria Parrilli, al Dottor Francesco M. Tacconi e a tutto il Gruppo della Farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria di Firenze ASF10, per la loro continua disponibilità e la loro preziosa collaborazione.

Nell'ambito del Progetto MEREAFaPS, vorrei ringraziare per la produttiva collaborazione i Medici dei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza: il Dott. Simone Magazzini, la Dott.ssa Enrica Cecchi e il Dott. Alessio Baldini del Nuovo Ospedale di Prato, il Dott. Francesco Mannelli, il Dott. Stefano Masi e la Dott.ssa Letizia Innocenti dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze. Per l'Azienda Sanitaria Fiorentina: il Dott. Luciano Bagnoli e il Dott. Roberto Gianni dell'Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio, il Dott. Alfonso Lagi, il Dott. Mauro Pratesi e il Dott. Alessandro Corsi dell'Ospedale di Santa Maria Nuova, la Dott.ssa Germana Ruggiano e la Dott.ssa Laura Del Bianco dell'Ospedale Santa Maria Annunziata, il Dott. Roberto Vannini e la Dott.ssa Valentina Lombardi del Nuovo Ospedale del Mugello e infine il Dott. Andrea Bribani e la Dott.ssa Elisabetta Leolini dell'Ospedale Serristori.

Nello stesso ambito un doveroso ringraziamento va a tutti i Farmacisti Ospedalieri che nelle prime fasi del Progetto sono stati fondamentali per la raccolta dei dati e successivamente per il tempestivo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza delle segnalazioni individuate. Grazie al Dott. Francesco Rimoli della Farmacia Ospedaliera del Nuovo Ospedale di Prato, alla Dott.ssa Anna Maria Calvani della Farmacia Ospedaliera dell'Ospedale Pediatrico Meyer e infine grazie a tutti i Farmacisti Ospedalieri dei Presidi dell'Azienda Sanitaria di Firenze.

Non può mancare un ringraziamento al Gruppo coordinatore del Progetto MEREAFaPS per la Regione Toscana, in particolare al Professor Corrado Blandizzi e al Dottor Marco Tuccori del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi di Pisa.

Ringrazio infine, a nome di tutto il Progetto MEREAFaPS, il Gruppo coordinatore nazionale, nella figura del Dottor Giuseppe Vighi dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano.

#inmereafapswetrust

Non posso congedarmi senza prima aver ringraziato in via del tutto informale le quattro Persone che maggiormente in questi anni di sfide, mi hanno aiutato, con sincerità, senza mai chiedere nulla in cambio.

Il mio Mentore accademico. Per conto mio la persona più preparata e disponibile al confronto universitario che abbia mai incontrato in questi anni. È in gran parte merito suo se oggi sono un professionista e un uomo più maturo. Mi ha insegnato a non avere paura. Mi ha insegnato a credere nelle mie potenzialità. Mi ha insegnato a mettermi in discussione. Mi ha insegnato a riflettere. Mi ha messo in guardia nei momenti di eccessivo entusiasmo, incoraggiandomi e tranquillizzandomi in quelli di maggiore sconforto. Per avermi insegnato tutto (*tricks of the trade*), per la professionista sopra qualsiasi mediana quale sei, per essere un'amica sincera. Grazie Vale.

Il mio Angelo custode. Nessuno più di lui sa quanto mi sia costato in termini di energie psico-fisiche questo periodo della mia vita. Auguro a tutte le persone alle quali voglio più bene di incontrare nel proprio percorso di crescita una persona come lui. Bella, forte, coraggiosa, generosa e sempre disponibile a mettere davanti ai propri bisogni quelli delle persone importanti. Per avermi protetto, per il professionista fuori dal comune quale sei, per essere un amico sincero. Grazie Franci.

La mia Persona (*anche se non ricordo più esattamente chi era Meredith e chi la Yang*). È vero, in questo ultimo periodo non siamo stati molto presenti fisicamente l'uno per l'altra. La vita a volte ci mette di fronte a delle difficoltà che sono più grandi anche della migliore delle amicizie. Alle volte, allontanarsi è un'esigenza imprescindibile. È necessario per crescere. Ci allontaniamo, e poi come canta Lucio, ci ritroviamo più vicini. Per esserci sempre stata, per la professionista incredibile quale stai diventando, per tutto il bene che ci vogliamo. Grazie Cami.

La mia NUgina (sì, proprio lei, quella dell'orsone TPZMM, quella di Paolo, il NUtini, e sì, quella dei formaggi di origine protetta). Per la piccola grande donna quale sei, per la grande grandissima professionista quale sei, perché con te è sempre #tuttomottovello. Passo e chiudo. Maria io esco. Grazie NUgina.

Grazie con amore a tutti coloro che mi portano nel cuore.

Firenze, 30/01/2015

Niccolò Lombardi

Abstract

Background

In the U.S.A and Europe, over the past decade, much has been done to improve the post-marketing drug surveillance and pharmacovigilance systems. Adverse drug reactions (ADRs) have a considerable negative impact on healthcare costs. In western countries, ADRs cause 3% to 5% of all hospital admissions and are responsible for about 5% to 10% of in-hospital costs [Perrone V et al, 2014].

Objective

The aim of this study was to analyze the impact of ADRs on Emergency-department accesses, using data from MEREAFaPS Study. This could help in minimizing ADRs incidence in the population and in increasing awareness about drug safety.

Results

Elderly patients were the most exposed group to ADRs, the same as women. Gastrointestinal disorders were the most common severe ADRs. Acetylsalicylic acid and warfarin were the two drugs most involved in severe cases. Furthermore, 17% of severe ADRs and 32.39% of ADRs-related deaths were classified as avoidable.

Conclusion

Old age is the major risk factor for ADRs. Pharmacokinetics changes, polytherapy, and comorbidity in elderly are probably the causes of this higher susceptibility, highlighting the need of more careful drug use. Moreover, an improvement of practitioners and health professionals knowledge on drug safety is warranted [Lombardi N et al, 2013; Lenti MC et al, 2014; Lombardi N et al, 2015].

Keywords Pharmacovigilance; Adverse drug reactions; Emergency department; Hospitalization.

Abbreviazioni

ADE	Adverse Drug Event
ADR	Adverse Drug Reaction
AEFI	Adverse Event Following Immunization
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medical Agency
ERMS	European Risk Management Strategy
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
FDA	Food and Drug Administration
GIF	Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza
GISED	Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia
ICD-9	International Classification of Disease 9 th Version
IUPHAR	International Union of Pharmacology
MMG	Medici di Medicina Generale
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OSMED	Osservatorio sull'Impiego dei Medicinali
PAES	Post-Authorisation Efficacy Studies
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PHVWP	Pharmacovigilance Working Party
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRR	Proportional Reporting Ratio
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PT	Preferred Term
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RCT	Randomised Controlled Trial
RMP	Risk-Management Plan
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
SOC	System Organ Class
UE	Unione Europea
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	World Health Organization

INTRODUZIONE

La farmacovigilanza, oltre a garantire la sorveglianza continua dei farmaci in commercio con l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reaction - ADR), gioca un ruolo molto importante nell'educare ad un corretto utilizzo dei farmaci sia la popolazione generale che gli operatori sanitari quali i medici prescrittori [Perrone V et al, 2014].

Nella passata decade, sulla spinta dei casi cerivastatina, rofecoxib e rosigitazione, è stato fatto molto a livello organizzativo nonché legislativo per migliorare ed aggiornare i servizi e le reti di farmacovigilanza sul territorio sia negli Stati Uniti che in Europa [Härmark L et al, 2008].

Tale evoluzione ha permesso di garantire un costante monitoraggio del rapporto rischio/beneficio per ogni farmaco, controllando che questo sia effettivamente sempre a favore della popolazione trattata.

Occorre inoltre sottolineare come le ADR abbiano un forte impatto negativo sulla società, sia in termini di salute dei pazienti che di costi sanitari [Rodriguez-Monguio R et al, 2003]. Infatti, secondo dati EMA (European Medical Agency) relativi al 2011, è stato stimato che il costo sociale derivante dalle ADR in tutta la comunità europea si aggiri attorno ai 79 miliardi di euro l'anno. Da questo punto di vista, la farmacovigilanza consente di ridurre l'impatto sociale delle ADR sia migliorando il benessere dei pazienti che riducendo i costi e ottimizzando le spese in sanità.

Secondo la definizione EMA contenuta in Eudralex Vol. 9 e ripresa dalla normativa italiana (219/2006 e successive modifiche) in materia di farmacovigilanza rivolta a prodotti medicinali ad uso umano, per evento avverso a farmaco (ADE) si intende un *“qualsiasi evento medico non desiderato che insorga in un paziente o in un soggetto incluso in uno studio clinico a cui venga somministrato un medicamento, che non necessariamente abbia una relazione di causalità con il trattamento”* (articolo 2(m) della direttiva 2001/20/EC). Ne risulta dunque come possa essere considerato un ADE un *“qualsiasi segno (per esempio alterazione di un parametro di laboratorio), sintomo o patologia sfavorevole e indesiderato associato temporalmente con l'utilizzo di un medicamento, che sia o meno considerato correlato al medicamento stesso”*.

Questa definizione comprende dunque una vasta gamma di incidenti che possono occorrere durante una terapia farmacologica quali errori medici, traumatismi e sovradosaggi di farmaco. Sempre da Eudralex per reazione avversa a farmaco (ADR) si intende invece una *“effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”*. Ne deriva dunque come in questo caso vi debba essere, in accordo con le linee guida internazionali (linee guida ICH-E2A), quantomeno un legittimo dubbio di causalità intercorrente tra l’utilizzo del farmaco e l’evento avverso riportato. L’eventuale utilizzo off-label dei farmaci è dunque compreso in quest’ultima definizione.

Secondo le più recenti stime il numero di individui over-60 a livello mondiale è destinato a raddoppiare nel giro di pochi anni, passando dagli attuali 756 milioni di persone a 1.400 milioni nel 2030. In Italia la popolazione di over-65 è attualmente stimata a circa il 19% del totale e con la prospettiva futura di un continuo ed inesorabile aumento [Agenzia Sanità Pubblica Regionale Lazio. Rapporto sullo stato di salute della popolazione anziana del Lazio. Roma, 2005; De Luca d’Alessandro E et al, 2011]. In particolare è stimato come nel 2050 il 34,6% circa della popolazione totale si concentrerà nella fascia d’età sopra i 65 anni [De Luca d’Alessandro E et al, 2011].

I soggetti anziani sono colpiti da più patologie che richiedono l’uso contemporaneo di più farmaci: la politerapia è un importante fattore di rischio per l’insorgenza di ADR, specialmente in soggetti con alterazioni fisiologiche o patologiche che possano comportare modifiche nella farmacocinetica dei farmaci [Trifirò G et al, 2005] assunti anche a scopo preventivo e/o profilattico. Ne deriva una maggiore possibilità di interazione tra farmaci con possibili effetti inaspettati o indesiderati sul paziente. Inoltre, secondo i rapporti OSMED pubblicati da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) nel 2011, 2012 e 2013, in Italia vi è una costante e continua crescita del consumo di farmaci e, di conseguenza, della spesa farmaceutica. In particolare quest’ultima è passata da 24,4 miliardi di euro nel 2008 a oltre 26 miliardi di euro nel 2013 [Rapporto OSMED 2008 & 2013]. Dunque, parallelamente all’aumentare dell’aspettativa di vita e quindi del consumo di farmaci, negli ultimi dieci anni è stato evidenziato un aumento delle ADR con un trend in costante crescita sia in Italia che in UE (Unione Europea) [Tierney WM, 2003; Budnitz DS et al, 2006].

Nei paesi occidentali è stimato che le ADR causino dal 3 al 5% di tutti i ricoveri ospedalieri [Onder G et al, 2002; Lazarou J et al, 1998] e rappresentino dal 5 al 10% dei costi intraospedalieri [Tierney WM, 2003]. Questi dati suggeriscono la necessità di risvegliare una maggiore attenzione da parte degli operatori sanitari (in particolare medici e farmacisti) mediante l'attuazione di training formativi in merito alle interazioni tra farmaci e all'appropriatezza prescrittiva, specie per le fasce di popolazione più a rischio quali i pazienti anziani o quelli in età pediatrica.

1 Principi di farmacovigilanza

1.1 Obiettivi

Il termine farmacovigilanza è stato proposto, nella metà degli anni '70, da un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi per definire le attività che andavano promuovendo, ossia la valutazione del rischio di effetti indesiderati potenzialmente associabili ad un trattamento farmacologico.

Per circa 15 anni questo termine è stato rifiutato dagli anglosassoni, che preferivano quello di “*Post-marketing Surveillance*”.

La credibilità crescente del sistema di sorveglianza francese e la caparbia dei suoi promotori hanno infine fatto adottare a tutta la comunità europea e mondiale il termine di farmacovigilanza.

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

- 1) riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove ADR;
- 2) migliorare ed ampliare le informazioni su ADR sospette o già note ;
- 3) identificare e prevenire eventuali fattori di rischio;
- 4) identificare e adottare le misure idonee per rendere più sicuro l'uso dei farmaci, considerando anche alternative terapeutiche più sicure.

Riconoscere quanto prima le nuove ADR, permette di fornire un segnale precoce (allarme). Ciò innesca una serie di eventi caratterizzati da:

- generazione di una ipotesi;
- rafforzamento dell'ipotesi e valutazione preliminare dei dati disponibili;
- verifica, valutazione e spiegazione del segnale;
- adozione delle soluzioni più adeguate, incluse la comunicazione del rischio identificato e delle modalità per evitarlo o prevenirlo.

I segnali in farmacovigilanza provengono usualmente dalla osservazione su singoli pazienti o, più raramente, su popolazioni. Per ottenerli si ricorre a diverse metodologie.

1.2 La segnalazione spontanea

Rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADR e con il miglior costo/efficacia. Si può differenziare in aneddotta ed in volontaria/organizzata.

Segnalazione aneddotta

È rappresentata dalla comunicazione, generalmente da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve lettera o "case report". Di norma è necessario più di un rapporto per generare un segnale e ciò dipende dalla gravità della reazione e dalla qualità dell'informazione. Solo in casi eccezionali anche un solo buon rapporto può generare un segnale forte. La storia della farmacovigilanza è ricca di questi esempi.

Il numero di "case report" necessario a fornire un'evidenza sufficiente per un segnale di allarme può differire in base alla natura dell'effetto, alla qualità del rapporto ed alla possibilità che vi siano evidenze da altre fonti.

Segnalazione volontaria/organizzata

Nel 1968 l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha iniziato un programma per monitorare le ADR e rendere così possibile l'identificazione di quelle che per la loro frequenza non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi oltre 60 nazioni, fra cui, dal 1975, anche l'Italia. È questo il sistema di segnalazione volontaria, ma organizzata, che chiede agli operatori sanitari di compilare una scheda standardizzata ogni qualvolta essi osservino un evento clinico che sospettino essere una ADR. Ciascun centro nazionale invia le proprie segnalazioni al centro internazionale, il WHO Collaborating

Centre for International Drug Monitoring in Uppsala, noto come UMC (Uppsala Monitoring Centre), che ha così creato il database internazionale delle ADR.

Sebbene venga chiesto di segnalare le sospette reazioni avverse causate da qualsiasi farmaco, è evidente, che sia particolarmente importante segnalare le seguenti:

- 1) reazioni inattese, cioè le reazioni che non sono previste nel riassunto delle caratteristiche del farmaco;
- 2) sospette reazioni a farmaci che sono stati introdotti da poco sul mercato. In questo caso bisognerebbe riportare qualsiasi evento indesiderato, anche quello che sembri il più banale;
- 3) sospette reazioni a farmaci che siano gravi. Con tale termine devono intendersi le reazioni che siano fatali, mettano in pericolo la vita del paziente, determinino disabilità o prolunghino l'ospedalizzazione;
- 4) anomalie congenite;
- 5) sospette reazioni a classi di farmaci particolari che necessitano un monitoraggio aggiuntivo, ad esempio i vaccini.

Il sistema della segnalazione volontaria/organizzata ha il vantaggio di essere condotto sull'intera popolazione di pazienti e non su classi selezionate, su tutti i farmaci, senza limiti temporali. Consente inoltre di individuare reazioni che insorgano tardivamente.

Sfortunatamente il sistema soffre di vari problemi, ad esempio non è facile identificare una reazione avversa che non sia già sospetta o nota. Data la natura "passiva" del sistema, la raccolta delle ADR non è esaustiva poiché può dipendere molto dalla motivazione del personale sanitario a segnalare o meno. Così, solo una variabile proporzione di casi di ADR, occorsi in un dato periodo, viene riferita. La grandezza di questo "under-reporting" (sottosegnalazione), di cui tratteremo in dettaglio più avanti, è ignota e sembra variare dal 90% al 98% a seconda degli studi. Viene così preclusa la possibilità di sapere realmente quanti casi di ADR si siano verificati. I sanitari possono effettuare, più o meno consapevolmente, una selezione dei tipi di effetti che segnalano. Molti potrebbero essere portati a trascurare alcuni

sintomi, perché già ben noti o, al contrario, pressoché insospettabili. In tal modo l'insieme delle segnalazioni effettuate può non essere rappresentativa di tutti i casi realmente avvenuti. Ciò può portare a differenze apparenti nella tossicità. Pertanto, la segnalazione spontanea non permette di stimare con esattezza l'incidenza delle ADR e tende a sottostimare il rischio associato al trattamento farmacologico. Le ADR maggiormente segnalate sono quelle più gravi e che coinvolgono farmaci di nuova immissione nel mercato.

Nonostante tutte le limitazioni e le difficoltà sopra riportate, il sistema della segnalazione volontaria/organizzata si è dimostrato una fonte di informazioni estremamente utile per lo studio delle ADR. Associando questi dati con il totale delle prescrizioni dei farmaci è possibile avere un'idea più precisa della frequenza delle ADR. Anche se il sistema non è sempre responsabile della prima individuazione di ADR, esso è utile per monitorarle nelle singole nazioni e nel mondo, nel validarle e nel valutare il rischio/beneficio di un farmaco nella popolazione generale. Questo permette di suggerire ai medici modalità migliori di prescrizione dei farmaci o di evitare addirittura di adottarli in particolari condizioni. Infine, in caso di reazioni serie o se il rischio è maggiore dei potenziali benefici, questo sistema può portare al ritiro del farmaco dal mercato. La segnalazione spontanea di una ADR può pertanto essere considerata come un classico sistema di segnale ed il suo scopo principale è quello di fornire il più presto possibile l'allarme di un potenziale rischio.

La segnalazione spontanea di una ADR fatta da un sanitario è di fatto la descrizione di un evento clinico non previsto e/o non desiderato (si parla di diagnosi solo nel caso in cui la descrizione dell'ADR venga fatta da un medico) che colui che effettua la segnalazione ritiene possa essere collegato al farmaco o ai farmaci che vengono assunti da un determinato paziente. Il sistema della segnalazione spontanea non chiede ai segnalatori di riportare tutti gli eventi avversi che seguono alla somministrazione dei farmaci, ma di riportare selettivamente solo quelli che si sospetta siano causati dal farmaco.

Le ragioni per cui un segnalatore può sospettare che un farmaco possa aver causato la reazione avversa possono essere diverse, fra cui una o più tra le seguenti:

- 1) **Associazione temporale.** Esiste un intervallo di tempo plausibile fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza del possibile evento avverso.
-

- 2) **Assenza di alternative.** L'evento avverso non è spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti nel presente o nel passato.
- 3) **Miglioramento in seguito alla sospensione.** L'evento avverso migliora non appena la terapia farmacologica è sospesa.
- 4) **Effetto di classe.** L'evento avverso che si ritiene imputabile a quel farmaco è già stato descritto per farmaci della stessa classe.

Nessuno dei fattori sopra menzionati, di per sé è essenziale per portare a sospettare una relazione di causalità. La presenza di più fattori consente comunque di definire il livello di relazione causale tra farmaco e reazione, e la combinazione dei diversi fattori è infatti alla base di vari sistemi usati per valutare il grado di imputabilità.

1.3 La sottosegnalazione

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR si fonda sui presupposti che:

- un evento avverso che si verifica in un paziente in trattamento con uno o più farmaci possa essere riconosciuto come tale;
- che possa essere sospettata l'esistenza di un rapporto causale tra insorgenza dell'evento e assunzione di un farmaco;
- che l'evento venga segnalato [Lucas LM, Colley CA, 1992].

Ogni medico nel corso della propria attività professionale ha una probabilità molto elevata di osservare pazienti con ADR. È tuttavia possibile che egli [Lucas LM, Colley CA, 1992]:

- non riconosca una ADR come tale;
- non ne sospetti la relazione con un farmaco;
- anche ove la sospetti, non ne segnali il verificarsi.

E' noto che la mancata segnalazione (definita correntemente "sottosegnalazione" oppure, con termine anglosassone, "underreporting") rappresenta il limite maggiore dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR.

Sebbene l'entità della sottosegnalazione sia ampiamente variabile a seconda delle stime, come detto, è certo che il numero di ADR segnalate costituisca una percentuale minima del totale delle ADR che si verificano. Qualche esempio può contribuire a chiarire le dimensioni del problema.

Negli Stati Uniti, una ricerca condotta nel 1986 nel Rhode Island suggeriva che in quell'anno in media ogni medico avrebbe dovuto osservare almeno una ADR grave. Al contrario, nel medesimo anno la Food and Drug Administration (FDA, che negli Stati Uniti si occupa del monitoraggio delle segnalazioni spontanee di ADR) ha ricevuto in totale soltanto 12 segnalazioni ogni 100 medici [Faich GA et al, 1988]. In Inghilterra, dove dal 1967 opera il sistema di segnalazione spontanea della "yellow card", negli anni '80 veniva segnalato meno del 10-15% delle ADR gravi [Rawlins MD, 1988]. In Francia, nella regione di Bordeaux, è stato stimato recentemente che soltanto 1 su 24433 ADR viene segnalata da parte dei medici di medicina generale al centro regionale di farmacovigilanza. La sottosegnalazione tende a ridursi nel caso delle ADR gravi e inattese (1 su 4610) e di quelle in cui potesse essere coinvolto un farmaco di recente introduzione sul mercato (1 su 12802) [Moride Y et al, 1997]. In Spagna la sottosegnalazione sembra essere inferiore (1 su 1144 ADR di qualunque genere, su 605 ADR gravi, su 1031 ADR inattese, su 706 ADR da nuovi farmaci) [Alvarez-Requejo A et al, 1998].

Le cause che possono contribuire alla mancata segnalazione di ADR sono molteplici ed alquanto eterogenee. Esse possono tuttavia essere ricondotte, almeno in linea di principio, al carattere intrinseco di volontarietà dei sistemi di segnalazione spontanea, che li rende di fatto dipendenti dalla percezione soggettiva della loro funzione da parte di coloro dai quali le segnalazioni dovrebbero originare, siano essi medici o altre figure a vario titolo coinvolte nell'assistenza sanitaria.

William Inman, il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, già nel 1986 [Inman WHW, 1986] aveva identificato alcune motivazioni personali potenzialmente implicate nella decisione di non segnalare una ADR. Egli definì quelle motivazioni come i "sette peccati mortali" dei medici:

- 1) **Complacency**: l'erronea convinzione che vengano commercializzati soltanto farmaci "sicuri";
- 2) **Fear**: timore di essere coinvolti in cause legali;
- 3) **Guilt**: senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto;
- 4) **Ambition**: desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale;
- 5) **Ignorance**: ignoranza delle procedure per la segnalazione;
- 6) **Diffidence**: timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati;
- 7) **Lethargy**: un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, eccetera.

Sebbene ricerche successive abbiano talora messo in dubbio la loro effettiva rilevanza [Belton KJ et al, 1995], la descrizione di questi "peccati" ha tuttavia avuto l'indubbio merito di porre l'attenzione sull'atteggiamento da parte dei medici nei confronti dei sistemi di segnalazione come fattore fondamentale nel determinare l'efficienza dei sistemi medesimi.

È stato in tal modo fornito l'impulso per la realizzazione di indagini di opinione condotte presso i medici, con l'obiettivo di identificare le ragioni della sottosegnalazione e le possibili contromisure da adottare. I risultati ottenuti in genere indicano come principali fattori implicati nella sottosegnalazione problemi quali: la mancanza del modulo di segnalazione, la mancanza di un centro di riferimento cui indirizzare le segnalazioni, la mancanza di informazioni su come segnalare, la mancanza di tempo per segnalare [Belton KJ, 1997]. Sebbene questi fattori rappresentino l'espressione di opinioni soggettive e sia pertanto difficile quantificarne l'effettivo peso nel determinare fenomeni di sottosegnalazione, tuttavia essi ben si prestano ad essere oggetto di interventi mirati per la promozione della segnalazione, essendo in massima parte dipendenti dalle modalità organizzative ed operative dei sistemi di farmacovigilanza.

Non va in ogni caso dimenticato che la sottosegnalazione è di per se stessa una caratteristica intrinseca (e per certi versi non ovviabile) dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR.

I motivi principali sono stati ben evidenziati da Rawlins in una storica pubblicazione del 1988 [Rawlins MD, 1988]:

- Il numero di segnalazioni tende a riflettere la tossicità acuta di un farmaco. Farmaci con elevato indice terapeutico saranno oggetto di un minor numero di segnalazioni rispetto a farmaci il cui indice terapeutico è basso. Inoltre, ADR insolite e inattese potranno essere segnalate con maggiore probabilità di ADR prevedibili.
- Il numero di segnalazioni tende ad essere funzione dell'impiego di un farmaco. Farmaci largamente impiegati potranno essere maggiormente coinvolti nell'insorgenza di ADR. Non sempre è agevole correggere i tassi assoluti di segnalazione per il numero di individui esposti al farmaco.
- Il numero di segnalazioni dipende dalla vita commerciale del farmaco. Nei primi anni dalla commercializzazione tende ad essere massimo e quindi declina più o meno rapidamente. Tra le possibili spiegazioni del fenomeno, la maggiore esperienza che col tempo acquisiscono i medici nell'impiego del farmaco, che li potrà eventualmente portare anche ad evitare di prescrivere il farmaco stesso a pazienti maggiormente a rischio di ADR con quel farmaco.
- I tassi di segnalazione tendono a variare da un anno all'altro. Questo è particolarmente vero nel caso di sistemi di farmacovigilanza implementati da pochi anni, i quali riceveranno, almeno nei primi tempi e in dipendenza dalle iniziative intraprese, un numero crescente di segnalazioni. La comparazione dei tassi di segnalazione in anni diversi dovrà tenere conto di questa evenienza.
- Il numero di segnalazioni tende ad aumentare quando l'attenzione dei medici viene richiamata su uno specifico problema.
- Il numero di segnalazioni può essere influenzato dalle modalità di impiego del farmaco. Ad esempio, la maggiore segnalazione di casi di peggioramento della sintomatologia asmatica o di broncospasmo con atenololo rispetto al propranololo può riflettere la preferenza dei medici per l'uso di un betabloccante maggiormente selettivo nei pazienti con broncopneumopatie croniche ostruttive.

Infine, quanto meno nelle nazioni come gli Stati Uniti o l'Inghilterra, dove esiste una maggiore attenzione ai problemi connessi alla farmacovigilanza (anche grazie all'opera pluridecennale della FDA nel primo caso e del Committee for the Safety of Medicines nell'altro), la segnalazione di ADR può essere selettivamente stimolata anche da fattori non direttamente correlati all'effettivo verificarsi di problemi correlati all'assunzione di un farmaco, quali, ad esempio, la pubblicità da parte dei mezzi di informazione o la pubblicazione di rapporti informativi da parte dei produttori di farmaci [Rossi AC et al, 1988] o degli enti preposti alla farmacovigilanza [Rawlins MD, 1988].

1.4 Il segnale di allarme

Come già detto, nella fase iniziale di un processo di valutazione della sicurezza di un farmaco, non si può essere certi che il danno sia dipendente dal farmaco. Questa incertezza ha portato a sviluppare il concetto di “segnale” (un segnale rappresenta una raccolta di informazioni che determina un'ipotesi importante per l'uso sicuro di un farmaco). Tuttavia per generare un “allarme” non basta una sola segnalazione. Bisogna in primo luogo verificare se esista o meno un “inaspettato” numero di eventi avversi correlati al farmaco. Se l'evento è frequente nella popolazione generale, saranno necessarie molte segnalazioni per sollevare un allarme. Un giudizio sul pericolo potrà essere fatto ricorrendo a tutte le altre informazioni disponibili.

Una volta evidenziato, il potenziale rischio dovrà anche essere quantificato; a tal fine devono essere considerati:

- **Il consumo del farmaco.** Si può porre come denominatore il consumo del farmaco sospettato, sia come numero di prescrizioni che come dosi definite giornaliere ed in tal modo valutare con quale probabile frequenza l'evento possa manifestarsi. Tuttavia a causa del variabile ed indeterminabile grado di “under-reporting” tali valutazioni debbono essere molto accurate. Infatti potremmo trovarci a confrontare farmaci messi in commercio con indicazioni differenti, per periodi di

tempo diversi o per i quali vi è stata una differente informazione sugli eventi avversi possibili.

- **Rapporti proporzionali di segnalazioni (PRR, Proportional Reporting Ratio).** Si rappresentano i dati in tabelle 2x2 e si confronta la proporzione di tutte le ADR del farmaco che ci interessa, presenti in un determinato database, con l'analoga proporzione della stessa ADR indotta da tutti gli altri farmaci. La significatività statistica viene calcolata utilizzando il "test X²" o altri metodi e possono essere stabiliti dei criteri per l'automatica generazione dell'allarme.

Qualità del segnale

Ci sono quattro argomenti che rendono un segnale qualitativamente importante e che determinano se verrà o meno ulteriormente studiato:

- 1) **La forza della segnalazione.** Una segnalazione accurata in cui il caso clinico è ben descritto (eventualmente corredato da dati strumentali e di laboratorio ed alla presenza o assenza di altre patologie), in cui l'associazione temporale fra esposizione al farmaco (con dose, via di somministrazione, durata, altri farmaci associati) è accuratamente riportata, ha molto più valore di una segnalazione incompleta.
- 2) **La novità.** L'evento correlato al farmaco non è mai stato descritto o non è presente in letteratura; la segnalazione riguarda un farmaco entrato di recente in commercio; si riferisce a popolazioni poco o per nulla studiate nei RCT (Randomised Controlled Trial) pre-marketing (donne in gravidanza, bambini, anziani).
- 3) **L'importanza clinica.** Viene giudicata in base alla gravità dell'evento osservato ed in base alla sua rarità.
- 4) **La potenzialità.** Rappresenta la forza che tale segnale ha di identificare i possibili fattori di rischio (condizioni patologiche particolari, classi di età, interazione) e di determinare l'assunzione di misure preventive. Ad esempio, è possibile che l'evento avverso sia correlato ad un'interazione tra il farmaco sospettato e un altro farmaco che il paziente assume.

Provenienza del segnale

Il segnale può derivare da segnalazioni spontanee o da studi formali e la sua importanza varierà in maniera sostanziale, in quanto nel primo caso si tratta solo di un sospetto da verificare, approfondire ed eventualmente confermare, mentre nel secondo caso, i risultati dello studio costituiscono già una conferma.

- **Segnale proveniente da segnalazioni spontanee.** In molti casi il segnale all'inizio consisterà di una serie di segnalazioni di eventi avversi che sono insorti a seguito della assunzione di un particolare farmaco. In questo caso dovranno essere presi in considerazione una serie di fattori per valutare il significato di tale segnale. Bisogna valutare singolarmente tutte le segnalazioni e cercare altre evidenze. La valutazione della causalità può essere fatta con vari metodi. Tuttavia è indispensabile escludere che esistano spiegazioni alternative che giustifichino l'evento. In poche parole si tratta di effettuare una accurata diagnosi medica differenziale. Semplificando, bisogna chiedersi se l'evento avverso trova spiegazione nel farmaco usato, se una malattia concomitante possa aver determinato detto evento o se può essere stato causato dalla concomitanza di politerapie farmacologiche. Poiché la maggior parte delle ADR sono simili alle malattie naturali, è evidente che bisogna tener presente alcuni particolari come la rarità nella popolazione, dell'evento osservato. Una serie di casi di eventi rari che insorgono in relazione all'esposizione ad un particolare farmaco, rappresentano un'evidenza di causalità molto più forte di una serie di casi di eventi frequenti nella popolazione. Ciò non significa che il farmaco ha minori probabilità di essere la causa dell'evento, ma che tale rapporto di causalità è molto più difficile da stabilire.

In conclusione, se la segnalazione spontanea fornisce una serie di casi ben documentati di una particolare sospetta ADR senza ovvie spiegazioni alternative e/o con l'evidenza di un possibile meccanismo, è necessario prendere rapidamente in considerazione:

- 1) quali azioni regolatorie mettere in atto per minimizzare il rischio per la popolazione.

- 2) Quali eventuali studi formali iniziare onde cercare di definire meglio l'entità del rischio, ad esempio nel caso di farmaci che, pur presentando ADR, non hanno valide alternative terapeutiche o sono utilizzati per patologie gravi/rare.
- **Segnale proveniente da studi "ad hoc".** La segnalazione spontanea non è l'unica fonte dalla quale può derivare un segnale d'allerta. Altri metodi di farmacovigilanza possono fornire informazioni sulle ADR e sulle ipotesi di associazione tra farmaco e reazione. In particolare, quando si sospetta una maggiore frequenza nella comparsa di una reazione ad un farmaco, rispetto ad un altro o rispetto alla normale incidenza di tale evento nella popolazione, possono essere condotti studi "ad hoc" finalizzati a confermare l'ipotesi generata, definire l'entità del rischio e delle modalità per ridurlo o prevenirlo. Lo studio dovrà essere accuratamente disegnato e dovrà escludere i principali fattori che possano portare a falsi positivi:
 - 1) **Casualità.** Per dimostrare che l'evento avverso non sia casuale è necessario che lo studio abbia il potere di rilevare un'associazione statisticamente significativa tra l'assunzione del farmaco e il verificarsi dell'ADR. Bisogna anche sapere se, a priori, è stata fatta o meno un'ipotesi.
 - 2) **Bias.** Esistono molti tipi di bias (distorsione sistematica dei risultati) che possono influenzare i risultati di studi formali. È importante pertanto valutare attentamente come sono stati reclutati i pazienti posti in trattamento e come sono stati raccolti i dati.
 - 3) **Causalità.** Una volta esclusi casualità e bias come spiegazioni alternative dell'evento, è possibile stabilire il nesso di causalità con il farmaco, cioè una volta generata l'ipotesi della relazione fra un evento avverso ed un farmaco, bisogna indagare se vi è una ragionevole possibilità che il farmaco abbia causato detto evento. L'ipotesi generata dalla segnalazione deve pertanto essere valutata e validata. Non esiste una linea guida ufficiale o un solo algoritmo capace di determinare questa "ragionevole possibilità". L'approccio si basa su una combinazione di criteri validati riguardanti la causalità e la qualità della informazione, associando i dati disponibili.
-

Le tipologie di studio maggiormente utilizzate sono quelle di coorte e caso-controllo, di cui diamo giusto un breve accenno (per un approfondimento si rimanda al Paragrafo 6.4 “Studi osservazionali comparativi”).

Gli studi caso-controllo sono studi osservazionali nei quali il punto di partenza è rappresentato dall’identificazione dei casi con la malattia (o evento) sotto osservazione (outcome), e di controlli senza l’outcome di interesse. Se la prevalenza dell’esposizione risulta differente tra casi e controlli, sarà possibile affermare che è associata ad un aumento, (o ad una diminuzione), del rischio di sviluppare l’outcome di interesse. La maggior differenza tra studi di coorte e studi caso-controllo risiede nella selezione dei soggetti. Infatti, negli studi di coorte, si selezionano individui che siano inizialmente liberi dall’outcome sotto osservazione e si classificano in accordo ai loro livelli di esposizione al possibile fattore di rischio. Negli studi caso-controllo, si identificano e si classificano i soggetti, sulla base della presenza od assenza di una determinata malattia (o evento) e si determina la loro esposizione passata ad un possibile fattore di rischio.

Poiché uno studio caso-controllo inizia con la selezione di pazienti già affetti da un particolare outcome, esistono diversi vantaggi nel condurre tali studi:

- valutazione di un ampio numero di fattori di rischio;
- valutazione di outcome rari o outcome con un lungo periodo di latenza tra esposizione ed insorgenza dell’evento.

Per tali ragioni, nella valutazione di un’associazione tra farmaci ed eventi avversi rari non identificati dagli studi clinici pre-marketing, questi studi si rivelano efficaci nel minimizzare i costi ed i tempi necessari all’identificazione dei soggetti affetti dall’outcome di interesse.

1.5 Attribuzione della relazione di causalità

In farmacovigilanza il “*causality assessment*” è definito come la valutazione della relazione fra un trattamento farmacologico e la comparsa di un evento avverso,

stimando la probabilità che il trattamento farmacologico possa esserne la causa. La valutazione del nesso di causalità tra farmaco ed evento avverso è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea. Tutti i sistemi nazionali di raccolta delle segnalazioni spontanee di ADR prevedono un causality assessment. Il causality assessment può essere complicato dalla complessità dell'evento osservato o perché il paziente sta assumendo molti farmaci e/o presenta più patologie. Inoltre per molte reazioni avverse l'eziologia e la frequenza sono tuttora non note.

Come detto in precedenza in tutti i sistemi di farmacovigilanza si invitano i segnalatori a compilare la scheda di segnalazione anche in presenza del solo sospetto, rimandando la valutazione dell'associazione farmaco evento a una fase successiva. Nell'analisi delle segnalazioni la valutazione della causalità viene fatta singolarmente sulle segnalazioni ricevute e sull'insieme delle schede ricevute (in questo caso si parla di analisi dei segnali).

I metodi per la valutazione della causalità sono molti e possono essere divisi in tre grossi gruppi:

1. valutazione da esperti (singoli o in gruppi);
2. algoritmi decisionali;
3. approcci probabilistici [Agbabiaka TB et al, 2008].

Anche se al momento nessun metodo è universalmente riconosciuto come il migliore, la valutazione da parte di esperti sembra essere molto efficace, ma essendo condizionata dal tipo di esperti coinvolti risente particolarmente del problema della riproducibilità e della difficoltà organizzativa.

Gli algoritmi decisionali cercano di rispondere al problema della riproducibilità mediante una serie di domande step by step che portano a una classificazione standardizzata. Anche in questo caso però i numerosi algoritmi disponibili (più di 30), pur basandosi più o meno sugli stessi aspetti, possono portare a risultati anche molto diversi tra loro. Inoltre nessuno di questi algoritmi si è dimostrato nettamente superiore agli altri e tutti hanno comunque il problema della variabilità individuale nella loro applicazione. Essendo però il metodo più semplice, è quello utilizzato più frequentemente nei sistemi della segnalazione spontanea. Gli algoritmi più diffusi

sono quello di Naranjo [Naranjo CA et al, 1981] e quello dell'OMS [Meyboom RH et al, 1997].

L'approccio di tipo algoritmico include criteri di base che sono condivisi dai vari metodi. Quello che cambia è il peso assegnato nei vari metodi ai singoli punti. Si valutano diversi aspetti, ponendosi delle domande:

- **Associazione temporale:** l'intervallo temporale fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza dell'evento avverso è plausibile?
- **Effetto di classe:** l'evento avverso osservato e attribuito al farmaco è già stato descritto per farmaci della stessa classe (con lo stesso meccanismo d'azione)?
- **Dose risposta:** l'aumento della dose o la sua riduzione ha provocato un aumento della severità o una riduzione o la scomparsa dell'evento?
- **Dechallenge:** la sospensione del farmaco ha portato, entro un lasso di tempo plausibile, alla riduzione o alla scomparsa dell'evento avverso?
- **Rechallenge:** la nuova somministrazione del farmaco ha portato alla comparsa dello stesso evento avverso?
- **Assenza di alternative:** l'evento può essere spiegato da altre possibili cause?

Ovviamente non sono sempre disponibili tutti gli elementi per rispondere alle domande. Il sistema della segnalazione spontanea in Italia, per le segnalazioni da farmaci, utilizza l'algoritmo di Naranjo. Questo algoritmo è in realtà una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte a ogni singola domanda (sì, no, non so/non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità (>=9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, <1 dubbia).

Come tutti gli algoritmi anche quello di Naranjo pone il problema della concordanza nell'applicazione. E' necessario infatti che vi sia uniformità nell'interpretare il senso delle domande per arrivare a punteggi che siano riproducibili e confrontabili. Per quanto riguarda le segnalazioni da vaccino l'OMS nel 2013 ha pubblicato una linea guida per la valutazione della causalità, che riprende e modifica una metodologia precedente [Causality assesement of an adverse event following immunization (AEFI). WHO/HIS/EMP/QSS. 2013]. L'AIFA, recentemente, ha predisposto un nuovo

documento di indirizzo (scheda di segnalazione “*ad hoc*”) per l’applicazione di questo metodo alle segnalazioni da vaccino in Italia.

1.6 Provvedimenti conseguenti alla farmacovigilanza

Una volta individuata la reazione avversa, verranno presi appropriati provvedimenti. Spesso è sufficiente includere la reazione avversa nel foglietto illustrativo del farmaco. Se necessario si può chiedere all’industria farmaceutica di inviare a tutti i medici una lettera che li avverta della possibilità della reazione o che modifica le indicazioni per l’uso del farmaco. Nei casi più gravi, può essere necessario restringere l’uso del farmaco. In condizioni estreme si può procedere al ritiro del farmaco dal commercio. In tutti i casi, gli elementi presi in considerazione sono gravità e frequenza dell’evento. Quest’ultima, tuttavia, a causa dell’under-reporting, non sempre è disponibile.

2 Classificazione delle ADR

Negli anni le classificazioni delle ADR hanno subito una serie di modifiche soprattutto in base a specifici fattori che le possono caratterizzare come la loro specificità, la loro prevedibilità, la loro notorietà o gravità [Caputi AP et al, 2009].

2.1 Classificazione delle ADR sulla base del meccanismo

Classicamente le reazioni avverse sono state distinte in base al loro meccanismo in: effetti collaterali, effetti tossici, reazioni immunomediate, reazioni di farmacogenetica, fenomeni di farmacodipendenza ed effetti teratogeni.

Effetti collaterali

Sono dovuti al meccanismo d'azione del farmaco e sono correlati alla dose somministrata. Si manifestano alle normali dosi terapeutiche e si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono principalmente dovuti alla distribuzione del farmaco in tutto l'organismo.

Effetti tossici

Sono anch'essi dovuti al meccanismo d'azione del farmaco e sono correlati alla dose somministrata. Gli effetti tossici sono espressione della tossicità del farmaco e compaiono a dosi elevate, ma si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari condizioni cliniche.

Reazioni immunomediate

Le ADR allergiche (o da ipersensibilità) sono mediate dal sistema immunitario e indipendenti dai meccanismi d'azione e dalla dose del farmaco, possono essere più frequenti con farmaci di natura proteica e/o di origine naturale. Sulla base del meccanismo immunologico implicato le reazioni allergiche sono classicamente

suddivise in quattro categorie generali, anche se alcune reazioni del sistema immunitario sfuggono a tale classificazione:

- **Tipo I o anafilattiche**, mediate dagli anticorpi ige. Bersagli principali di questo tipo di reazioni sono la cute (orticaria o dermatite), il sistema respiratorio (asma) e i vasi sanguigni (shock anafilattico);
- **Tipo II o citolitiche**, mediate dagli anticorpi igg e igm con attivazione del complemento. Principali bersagli sono le cellule del sistema circolatorio;
- **Tipo III**, mediate dalle igg con formazione di complessi antigene-anticorpo che si depositano nell'endotelio, dove si realizza una risposta infiammatoria detta malattia da siero. I sintomi sono reazioni cutanee orticarioidi, artralgia o artrite, linfadenopatia e febbre;
- **Tipo IV o ritardate**, mediate da linfociti T e macrofagi sensibilizzati.

Reazioni farmacogenetiche

Le reazioni farmacogenetiche sono tipiche della risposta individuale al farmaco determinata geneticamente, nella maggioranza dei casi dovute a carenze enzimatiche. Se la manifestazione clinica è riconducibile ai meccanismi d'azione del farmaco ed è correlata alla dose somministrata ci troviamo di fronte a fenomeni di iperreattività in genere dovuti ad accumulo del farmaco. Esempi di questo fenomeno sono l'apnea da succinilcolina, in soggetti con pseudocolinesterasi atipiche, o la neuropatia periferica da isoniazide. Se la manifestazione clinica della reazione è di tipo anormale, non riconducibile ai meccanismi d'azione del farmaco e non correlabile alla dose, si parla di idiosincrasia. Esempi di idiosincrasia sono l'anemia emolitica da primachina, sulfamidici e altri farmaci con proprietà ossidanti nei soggetti con carenza di glucoso-6-fosfato-deidrogenasi, enzima responsabile del mantenimento del glutatione nella sua forma ridotta, indispensabile per la protezione delle cellule dagli agenti ossidanti, o l'iperpiressia maligna da anestetici generali. Un ruolo rilevante, nell'ambito delle ADR su base genetica, è svolto dai polimorfismi genetici del sistema enzimatico dei citocromi P450. Diversi sono i citocromi P450 (CYP) identificati come enzimi farmaco-metabolizzanti (i principali sono CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). I pazienti con polimorfismi genetici in

trattamento con farmaci metabolizzati da tali citocromi (per esempio warfarin, fenitoina, tolbutamide, antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della serotonina, eccetera) possono andare incontro a reazioni avverse a seguito di un alterato metabolismo del farmaco.

Fenomeni di farmacodipendenza

La dipendenza da una sostanza (che viene da questo punto di vista definita come droga) si caratterizza come un desiderio compulsivo e irrefrenabile di assunzione della stessa (dipendenza psichica). La dipendenza fisica si manifesta attraverso la sindrome d'astinenza che compare quando non si assume più la droga. La sindrome d'astinenza si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'ultima assunzione (variabile a seconda del tipo di droga) ed è caratterizzata da una serie di eventi spiacevoli, anche gravi, tipici di ciascuna droga. Si accompagna a tolleranza, cioè la necessità di aumentare la dose per ottenere l'effetto ricercato.

Effetti teratogeni

Un farmaco viene definito teratogeno se possiede la capacità di provocare malformazioni, sia macroscopiche sia funzionali, nel feto. Il tipo di malformazione dipende dal periodo di esposizione. Esistono principalmente due tipi di classificazione del rischio teratogeno, quella dell'FDA e quella australiana (Micromedex versione 2.0). La classificazione più utilizzata è quella dell'FDA ed è la più restrittiva; quella australiana presenta un'ulteriore suddivisione della classe di rischio B in base alla disponibilità dei dati sull'uomo o, in mancanza di questi, sugli animali, favorendo la valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del medico.

Oggi a livello internazionale si tende ad adottare una classificazione più articolata delle ADR in base alla loro natura e che non si limita al solo meccanismo d'azione.

2.2 Classificazione delle ADR in base alla loro natura

Nel 1958 fu proposta a livello internazionale, da parte di Wajne, una prima suddivisione delle ADR che distinse gli eventi avversi da farmaci in prevedibili e non prevedibili [Wajne EJ, 1958]. Nel 1973 Levine distinse le reazioni avverse in dose dipendenti e indipendenti, suddividendole inoltre in acute, sub acute e croniche [Levine RR, 1973]. In seguito Wade e Beeley ampliarono la distinzione inserendo anche gli effetti teratogeni [Wade OL, Beeley L, 1976]. Le ADR vennero in seguito classificate da Rawlins e Thompson in reazioni di tipo A (dose dipendenti e prevedibili) e di tipo B (dose indipendenti e imprevedibili) [Rawlins MD, 1981].

Una classificazione più recente, che riprende e amplia quella di Rawlins ed è oggi internazionalmente adottata, è quella proposta da Aronson ed Edwards, che suddivide le reazioni avverse in sei gruppi, come di seguito riportato [Edwards IR et al, 2000]. La classificazione è basata sia sul meccanismo sia su altri elementi distintivi e utilizza, come quella proposta da Rawlins e Thompson, la prima lettera della parola inglese che maggiormente caratterizza quel particolare tipo di reazione. Effetti collaterali e tossici (distinzione sottile e non sempre appropriata) vengono inclusi da Edwards Aronson nelle ADR sia di tipo A sia di tipo C e D, le reazioni allergiche e farmacogenetiche nel tipo B, la farmacodipendenza nel tipo E.

Di particolare rilievo è l'inclusione tra le ADR del fallimento terapeutico inatteso. Non sempre le terapie farmacologiche sono efficaci, soprattutto esiste una ben nota variabilità individuale di risposta ai farmaci alla base di molti fallimenti terapeutici. Pertanto non è sorprendente, per esempio, che un paziente iperteso non risponda a un determinato antipertensivo o che una terapia antitumorale non abbia successo. Al contrario per certi farmaci, efficaci nella stragrande maggioranza dei pazienti, un fallimento terapeutico è inaspettato, per esempio avvertire dolore dopo la somministrazione di un anestetico o rimanere incinta pur assumendo contraccettivi orali. Considerare come ADR questi insuccessi inaspettati significa segnalarli, studiarli e quando possibile individuarne le cause sottostanti.

Reazioni avverse di tipo A (*Augmented*)

Sono le più frequenti (dal 25 al 40% dei pazienti, fino al 100% nel caso di antineoplastici) e vengono anche definite dall'OMS effetti collaterali. Sono comuni, dose dipendenti (più frequenti e gravi con dosi più elevate), in gran parte prevedibili e talvolta evitabili utilizzando dosaggi più bassi per il singolo paziente. Possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica principale (per esempio cefalea da nitroderivati, secchezza delle fauci da antimuscarinici, eccetera) o di un'attività farmacologica secondaria (come diarrea da penicilline o stitichezza da morfina).

Hanno incidenza e morbilità elevate, ma raramente mettono in pericolo la vita del paziente. Una volta che siano note e inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), tali ADR sono di minore importanza nell'ambito della farmacovigilanza, pur rappresentando la stragrande maggioranza delle ADR gravi. La maggioranza delle ADR di tipo A si potrebbe prevenire riducendo così i rischi per i pazienti e i costi sanitari per la società. Tali reazioni possono, di norma, essere riprodotte sperimentalmente e vengono spesso rilevate prima della commercializzazione del farmaco. La dispepsia da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è un esempio di reazione avversa di tipo A.

Reazioni avverse di tipo B (*Bizzarre*)

Sono spesso di natura allergica o idiosincrasica, insorgono solo in una minoranza di pazienti e sono di norma inaspettate e imprevedibili. Sono di solito gravi, hanno scarsa o nessuna relazione con la dose, sono indipendenti dall'azione farmacologica e, per diverse ragioni, sono difficili da identificare, soprattutto prima della commercializzazione del farmaco. Nelle reazioni di tipo B le ragioni che inducono a sospettare il farmaco quale causa del danno sono soprattutto la relazione temporale e la bassa frequenza dell'evento osservato.

Alcune reazioni riconoscono una base immunologica e vanno dal rash cutaneo all'anafilassi, dalle vasculiti all'anemia emolitica. Tranne quella da ipersensibilità immediata (anafilassi), tali reazioni compaiono in genere dopo almeno cinque giorni dall'inizio del trattamento; non vi è però un limite temporale massimo e la maggior parte di esse insorge entro dodici settimane. I pazienti hanno condizioni

predisponenti, non sempre identificabili, e una corretta anamnesi farmacologica può consentire di identificare i soggetti allergici. Altre reazioni riconoscono una predisposizione in un errore congenito del metabolismo o in una deficienza acquisita di un certo enzima, con conseguente anomala via metabolica o accumulo di metaboliti tossici (per esempio epatite da isoniazide). Queste reazioni vengono anche definite di tipo farmacogenetico e sono uno dei campi di ricerca più interessanti nell'ambito della farmacologia. A oggi sono ancora pochi i test messi a punto per identificare i pazienti portatori di modifiche genetiche che possono influenzare la risposta ai farmaci, si può citare come esempio di test entrato nella pratica clinica quello per l'identificazione di pazienti ipersensibili all'abacavir.

Reazioni avverse di tipo C (*Chronic*)

I farmaci, specialmente quando assunti per periodi di tempo molto prolungati, possono indurre nuove malattie o aumentare l'incidenza di quelle verso le quali esiste già una predisposizione individuale (per esempio l'aumento di incidenza di tumori della mammella o di complicazioni tromboemboliche indotte da contraccettivi orali). Prendere in considerazione il decorso temporale della relazione farmaco/evento avverso in singoli individui ha permesso di individuare l'associazione tra alotano ed epatite e di distinguere ADR simili tra loro, come le due forme di trombocitopenia da eparina, le due forme di anemia da cloramfenicolo, nonché le reazioni di fotoallergia e fotosensibilità.

L'insorgenza tardiva della malattia, tuttavia, può rendere difficile riconoscerla come una patologia farmaco-correlata; inoltre, la coincidenza e la causalità possono talora essere difficili da dimostrare. La relazione temporale non è talvolta di nessun aiuto, così che può risultare impossibile provare o respingere il nesso di causalità.

Se poi il farmaco è ampiamente utilizzato e il numero assoluto di pazienti affetti dalla patologia sospettata come reazione avversa è elevato, la frazione aggiuntiva di incidenza di malattia indotta dal farmaco potrebbe essere troppo piccola per permettere di dimostrare (o respingere) il nesso di causalità. La valutazione a lungo termine dei benefici e dei danni causati dal trattamento delle malattie croniche richiede tempo e creazione di banche dati di morbilità e farmacoutilizzazione.

Reazioni avverse di tipo D (*Delayed*)

Si tratta di ADR a insorgenza tardiva, poco frequenti. Poiché insorgono a distanza di tempo, non è possibile osservarle nelle fasi della sperimentazione pre marketing e non è facile riconoscerne l'origine farmacologica. Questi effetti ritardati si possono verificare anche nei figli dei pazienti trattati, come nel caso del dietilstilbestrolo che ha causato carcinomi vaginali nelle figlie di donne che in gravidanza hanno assunto questo farmaco.

Reazioni avverse di tipo E (*End of use*)

Sono reazioni, poco frequenti causate da sospensione dell'assunzione di un determinato farmaco.

In generale si verificano quando:

- la sospensione del trattamento è brusca;
- il trattamento con il farmaco è stato sufficientemente protratto nel tempo da determinare meccanismi di dipendenza fisica;
- l'emivita del farmaco sospettato è sufficientemente breve.

Alcuni esempi la sindrome d'astinenza da oppioidi e l'ischemia miocardica da sospensione di betabloccanti.

Quando questo tipo di ADR è noto, il medico dovrebbe sempre informare il paziente che la terapia non va mai interrotta bruscamente, spiegargli quali possono essere i sintomi del rebound e cosa fare di fronte alla loro insorgenza (riassunzione del farmaco a dose ridotta, sostituzione con un altro farmaco, eccetera).

Reazioni avverse di tipo F (*Failure*)

Non si tratta di vere e proprie reazioni avverse da farmaci in quanto comprendono gli inaspettati fallimenti di una terapia farmacologica. Aronson ed Edwards hanno voluto creare questa categoria in quanto l'inaspettato fallimento è spesso legato a fattori che è importante conoscere e indagare. Le più frequenti cause di inaspettato insuccesso terapeutico di un farmaco sono le interazioni tra farmaci, gli errori nel

processo di produzione di un lotto di farmaco, i polimorfismi genetici influenzanti la farmacocinetica o la farmacodinamica e di conseguenza la risposta farmacologica.

2.3 Classificazione delle ADR in base alla frequenza

Un altro aspetto di particolare rilievo nella valutazione di una reazione avversa è stabilire la sua frequenza nella popolazione esposta. La frequenza delle ADR, unitamente alla gravità, rappresenta infatti un elemento determinante nello stabilire il rapporto beneficio/rischio di un farmaco. Appare evidente, per esempio, che non è accettabile mantenere sul mercato un farmaco che causa frequentemente ADR gravi. Per le reazioni più frequenti il dato di incidenza delle ADR si ricava inizialmente dalle sperimentazioni cliniche pre-marketing di fase III, mentre gli studi di farmacovigilanza post-marketing da una parte verificano questo dato e dall'altra consentono di stabilire l'incidenza delle reazioni avverse più rare. La scala suggerita per questo tipo di classificazione è quella proposta dal Council for International Organizations of Medical Sciences:

- **Molto frequente:** $>1/10$ (n. di casi/ n. di esposti).
Esempi: edema da glitazoni, ipoglicemia da antidiabetici orali, disturbi gastrointestinali da FANS.
- **Frequente:** $>1/100 - <1/10$.
Esempio: mialgia da statine.
- **Non frequente (occasionale):** $>1/1.000 - <1/100$.
Esempi: miopatia da statine, ipotensione ortostatica da alfabloccanti.
- **Rara:** $>1/10.000 - <1/1.000$.
Esempi: rhabdmiolisi da statine, perdita dell'udito da fluorochinoloni.
- **Molto rara:** $<1/10.000$.
Esempi: rottura del tendine di Achille da fluorochinoloni, osteonecrosi della mandibola da bifosfonati.

2.4 Classificazione delle ADR in base alla gravità

Le reazioni avverse vengono anche classificate in base alla loro gravità (dall'inglese “seriousness”) secondo la seguente definizione: *“Una ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento della stessa, invalidità grave o permanente, mette in pericolo la vita del paziente, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita”* [EudraLex Vol. 10]. Una ADR può essere valutata anche in base alla sua intensità (dall'inglese “severity”) come lieve, moderata o rilevante. La quantificazione dell'intensità non sempre coincide con la gravità. Infatti spesso volentieri i termini “gravità” e “severità” sono usati in ambito sanitario come sinonimi, ma nell'ambito della farmacovigilanza acquistano due concetti molto diversi. La gravità è la rilevanza di una condizione clinica, mentre la severità è la sua intensità, per esempio un prurito rilevante può non essere, necessariamente, una grave reazione avversa. Ai fini della segnalazione spontanea l'elemento, comunque, importante per definire se una reazione è grave è la “seriousness”.

2.5 Classificazione delle ADR in base alla notorietà

Si definisce reazione avversa inattesa o non nota quella *“di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura e la gravità”* [EudraLex Vol. 10]. La classificazione delle ADR in base alla notorietà introduce un'altra possibile classificazione, ossia quella in base alla prevedibilità, poiché le ADR attese sono anche prevedibili e quelle inattese sono anche imprevedibili.

2.6 Classificazione delle ADR in base alla prevedibilità/evitabilità

Alcune ADR possono essere evitate e Schumock e Thornton hanno proposto una scala di evitabilità [Schumock GT, Thornton JP, 1992]:

- **ADR sicuramente evitabile** quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni:
 - 1) Presenza di anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco.
 - 2) Il farmaco coinvolto era inappropriato per il paziente.
 - 3) La dose, via e frequenza di somministrazione inappropriate per età, peso o patologie concomitanti.
- **ADR probabilmente evitabile** quando si è verificata una o più delle seguenti condizioni:
 - 1) Non sono stati effettuati i test di laboratorio necessari.
 - 2) Era presente una documentata interazione.
 - 3) Scarsa compliance.
 - 4) Esisteva una misura di prevenzione (monitoraggio) non applicata al paziente.
 - 5) Se una misura di prevenzione era stata applicata era inadeguata o non appropriata.
- **ADR non evitabile** quando non si è verificata nessuna delle condizioni sopra elencate.

2.7 Classificazione delle ADR in base all'attribuzione di causalità

Per questo paragrafo si rimanda al Paragrafo 1.5 “Attribuzione della relazione di causalità”.

2.8 Classificazione delle ADR in base alla specificità

Una ADR può essere classificata come specifica o aspecifica, a seconda che la reazione sia causata solo dal farmaco o se esistono altre possibili cause e possono interessare qualsiasi organo e apparato. A eccezione di qualche esempio di ADR specifica, come quello della sindrome oculomuocutanea indotta da practololo che ha causato il ritiro del farmaco dal commercio, la maggior parte delle ADR sono aspecifiche. Il fatto che le ADR siano praticamente sempre aspecifiche rende più difficile la loro identificazione. I medici osservano delle patologie, individuarne la causa non è semplice e se il paziente assume o ha assunto dei farmaci bisognerebbe sempre pensare a questi come possibile causa (anamnesi farmacologica); di aiuto possono essere i dati epidemiologici che indicano la percentuale di casi di una data condizione o patologia attribuibili ai farmaci.

Tra i più comuni disturbi privi di specificità vi sono, per esempio:

- le eruzioni cutanee, che possono essere riconducibili a una reazione allergica, ma che possono anche essere conseguenti a una terapia farmacologica;
- i disturbi intestinali, che possono essere causati da agenti patogeni, ma anche da una recente assunzione di una terapia a base di antibiotici.

2.9 Classificazione DoTS

L'imputabilità di una ADR si basa, oltre che sul decorso temporale della stessa e sulle proprietà del farmaco, anche sulla suscettibilità individuale. Alla luce di questo, Aronson JK e Fermer RE [Aronson JK et al, 2003] hanno proposto un'ulteriore classificazione, descritta come tridimensionale e indicata con la sigla DoTS, che prende in considerazione per ogni ADR: la dose dipendenza (Do); il tempo di insorgenza della reazione (T); la suscettibilità del paziente (S).

La dose dipendenza è in relazione al fatto che gli effetti (sia benefici sia avversi) dei farmaci, proprio perché sono espressione di interazioni tra entità chimiche e quindi soggette alla legge d'azione di massa, sono sempre in qualche modo dose correlati.

Questo dimostra che molti effetti farmacologici dipendono sia dalla concentrazione del farmaco sia dal sito d'azione e dal decorso temporale dalla sua comparsa.

Sulla base di quanto sopra, gli autori distinguono due modelli di relazione temporale delle ADR.

Reazioni tempo indipendenti

Sono ADR che possono insorgere in ogni momento del trattamento, indipendentemente dalla sua durata, e si verificano o:

- come **effetto farmaceutico**: quando la dose e/o la biodisponibilità vengono alterate, come succede se si prescrive lo stesso farmaco, ma con una formulazione farmaceutica differente (per esempio il litio);
- come **effetto farmacocinetico**: quando la concentrazione del farmaco nel sito d'azione viene modificata (per esempio la tossicità della digossina quando la funzionalità renale peggiora);
- come **effetto farmacodinamico**: quando la risposta farmacologica è alterata senza una modificazione della concentrazione (per esempio la tossicità della digossina in associazione a una deplezione di potassio).

Reazioni tempo dipendenti

Esistono 6 sottotipi di ADR tempo dipendenti:

- **Reazioni rapide**: sono così classificate quelle che si verificano solo quando un farmaco viene somministrato troppo rapidamente (per esempio sindrome dell'uomo rosso da vancomicina).
- **Reazioni da prima dose**: sono così classificate quelle che si verificano dopo la prima dose del trattamento e non necessariamente in seguito (per esempio ipotensione dopo la prima dose di un ACE inibitore, reazioni di ipersensibilità di tipo I). Nelle reazioni di ipersensibilità di tipo I, la manifestazione avviene dopo la prima dose del trattamento, sia che sia stata registrata, sia che non sia stata registrata una precedente esposizione; il 30% dei pazienti che sviluppano anafilassi da penicillina non ha avuto una tale esposizione.

- **Reazioni precoci:** sono così classificate quelle che si verificano all'inizio del trattamento e verso cui il paziente sviluppa tolleranza (per esempio cefalea da nitrati).
- **Reazioni intermedie:** sono così classificate quelle che si verificano con un certo ritardo; ma che presentano scarso o nessun rischio di insorgenza tardiva, se non si sono verificate dopo un certo tempo (per esempio reazioni di ipersensibilità di tipo IV: ipersensibilità cutanea agli antistaminici e rash pseudoallergico da ampicillina/amoxicillina). Le reazioni intermedie si verificano in popolazioni di individui con differente suscettibilità: quelli ad alto rischio hanno la reazione e smettono di assumere il farmaco; quelli a basso rischio non hanno la reazione e si considerano superstiti sani. Dunque, dopo un certo tempo la popolazione a rischio sembra ridursi.
- **Reazioni tardive:** sono così classificate quelle che si verificano raramente o non si verificano affatto all'inizio del trattamento, ma il rischio aumenta con un'esposizione continua o ripetuta (per esempio l'osteoporosi da corticosteroidi, la discinesia tardiva da antagonisti dei recettori dopaminergici). Sono reazioni tardive anche quelle che si verificano quando un farmaco viene interrotto o quando la sua dose viene ridotta dopo un trattamento prolungato (per esempio sindrome da sospensione di oppiacei e benzodiazepine, infarto acuto del miocardio dopo sospensione di betabloccanti).
- **Reazioni ritardate:** sono così classificate quelle che si osservano un certo tempo dopo l'esposizione, persino se il farmaco viene sospeso prima che appaia la reazione (focomelia da talidomide).

Il rischio di una ADR differisce fra i membri di una popolazione esposta. In alcuni casi il rischio di una reazione avversa da farmaco si presenterà in soggetti sensibili e sarà assente in altri. In altri casi la sensibilità segue un andamento di distribuzione continua (per esempio aumento della suscettibilità con un aumento del danno della funzionalità renale). Le cause di alterata sensibilità ai farmaci che causano ADR sono molte e molte sono quelle ancora sconosciute. Tra quelle conosciute ci sono la genetica, l'età, il sesso, le alterazioni fisiologiche, i fattori esogeni e le patologie concomitanti.

Riportiamo di seguito alcuni esempi di applicazione della classificazione DoTS fatta dagli stessi autori [Aronson JK et al, 2003]:

- osteoporosi da corticosteroidi: l'evento verrebbe classificato come collaterale per la dose (Do), tardivo in base al tempo di comparsa (T) e dipendente dall'età e dal sesso in base alla suscettibilità (S);
- anafilassi da penicilline: l'evento avverso verrebbe classificato come da ipersensibilità per la dose (Do), da prima dose in base alla comparsa (T) e non compreso perché richiedente una prima sensibilizzazione (S);
- epatotossicità da isoniazide: l'evento avverso verrebbe classificato come collaterale per la dose (Do), intermedio per il tempo di comparsa (T) e dipendente da corredo genetico (metabolismo del farmaco), età, sesso, fattori esogeni (alcol) e patologie (malnutrizione) (S).

3 Fattori predisponenti alle ADR

La comparsa di una reazione avversa da farmaci è influenzata da molteplici fattori che possiamo schematicamente suddividere in:

- **Fattori relativi al farmaco:** quali le caratteristiche chimico-fisiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche, la dose, la frequenza e la via di somministrazione, la durata della terapia, la formulazione farmaceutica.
- **Fattori relativi al paziente:** quali l'età, il sesso, la gravidanza, la presenza di allergie o di patologie concomitanti in particolare a carico del fegato e del rene, le predisposizioni genetiche.
- **Fattori estrinseci addizionali:** quali le interazioni tra farmaci, l'autosomministrazione, l'uso di farmaci scaduti, la conservazione del farmaco, il consumo di alcol, le interazioni con cibo e bevande.

Ciascuno di questi fattori va tenuto in estrema considerazione, anche se ci sono fattori che influiscono maggiormente sulla comparsa di una ADR. Per questo motivo analizzeremo brevemente i fattori che risultano essere più coinvolti.

3.1 Interazioni tra farmaci

Le interazioni possono essere di tipo sia farmacocinetico sia farmacodinamico:

- le prime sono quelle in cui un farmaco altera il processo di assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione di un altro farmaco;
- le seconde sono legate ai meccanismi di azione e sono riconducibili ai fenomeni di sinergismo che possono portare ad aumento o ad una diminuzione dell'effetto farmacologico.

Le interazioni più rilevanti da un punto di vista clinico sono indubbiamente quelle a livello del metabolismo; numerosi sono i farmaci sia inibitori (per esempio cimetidina, fluvoxamina, chinidina, eritromicina, fluconazolo, eccetera) sia induttori (per esempio omeprazolo, rifampicina, carbamazepina, eccetera) degli enzimi appartenenti alla famiglia dei citocromo P450 che possono quindi, quando somministrati con farmaci substrato, provocare rilevanti eventi avversi.

In letteratura, la stima dell'incidenza delle interazioni potenziali varia molto, dal 6 all'89% [Buurma H, 2006; Straubhaar B, 2006; Vonbach P, 2008; Reimche L, 2011]. Tuttavia, se si fa riferimento agli studi che hanno identificato le ADR conseguenti alle interazioni tra farmaci il range si restringe molto e l'incidenza delle interazioni si riduce. La stima dei pazienti anziani che sono esposti alle interazioni potenziali varia tra il 35 ed il 60%, ma la percentuale di questi soggetti che soffre di ADR clinicamente significative causate da interazioni è del 5-15% [Lindley CM, 1992; Doucet J, 1996].

Va comunque sottolineato che, come accade per le interazioni potenziali, anche le incidenze di quelle "reali" variano in base al contesto considerato, come di seguito evidenziato dai dati di una recente revisione sull'argomento [Magro L et al, 2012]. Tra i 25 studi inclusi in questa revisione, 17 riguardano le interazioni tra farmaci come causa di ammissione ospedaliera con un'incidenza compresa tra 0,24 e 6,2% e le incidenze più elevate si registrano nei pazienti più anziani. Cinque studi hanno valutato le interazioni come causa di accesso al Pronto Soccorso con incidenze comprese tra 0 e 0,17% e tre studi come causa di riospedalizzazione con incidenze tra 0 e 7,6%. Decisamente più elevata risulta l'incidenza delle interazioni farmacologiche durante il ricovero ospedaliero. Secondo uno studio inglese, su 3.322 pazienti ospedalizzati, il 59,1% delle ADR è dovuto ad un'interazione farmaco-farmaco [Davies EC et al, 2009].

Alcuni studi sulle reazioni avverse causate da interazioni sono stati effettuati analizzando i dati della farmacovigilanza, tra questi riportiamo uno studio in cui sono state analizzate le sospette segnalazioni di ADR provenienti da cinque regioni italiane. Sono stati identificati 5.345 pazienti ospedalieri e territoriali (30,2%) con potenziali interazioni; in 1.159 di questi (22%) l'ADR è stata causata da un'interazione [Leone R et al, 2010].

3.2 Sesso

Alcune ricerche hanno mostrato che l'incidenza delle reazioni avverse sembra essere più alta nelle donne rispetto agli uomini [Hurwitz N, 1969; Franconi F, 2007; Motilla S, 2008]. Pirmohamed e colleghi [2004] hanno stimato che nel sesso femminile le ADR sono circa 1,7 volte più frequenti rispetto a quanto si osserva in quello maschile. Le ragioni di questa disuguaglianza di genere non sono ancora pienamente comprese. Statisticamente, le donne consumano più farmaci rispetto agli uomini e per questo sono più esposte al rischio di ADR [Perrone V et al, 2014]. Inoltre, il fenomeno è probabilmente dovuto alle differenze morfologiche, biochimiche e fisiologiche che esistono tra i due sessi [Onder G, 2002; Franceschi M, 2008]. In particolare le donne hanno una maggiore predisposizione a sviluppare le ADR cardiache (per esempio torsione di punta) [Benton Re et al, 2000], la tosse da ACE inibitori e una risposta ipotensiva maggiore da calcioantagonisti [Jochmann N et al, 2005].

3.3 Età

Gli anziani e i bambini sono due categorie di persone maggiormente suscettibili alla comparsa di reazioni avverse da farmaci. Essi sono particolarmente vulnerabili agli effetti avversi dei farmaci per i continui cambiamenti fisiologici che accompagnano la crescita. Molti studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra l'età e il numero di ADR.

Anziani (≥ 65)

È difficile determinare se è solamente l'età a rendere gli anziani più suscettibili alle ADR o se questo fattore riflette semplicemente l'incremento dell'esposizione ai farmaci, di patologie multiple o di cambiamenti farmacodinamici nell'individuo. È comunque evidente l'esistenza di una correlazione tra cambiamenti farmacocinetici

e/o farmacodinamici ed età, che rendono le persone anziane più sensibili all'effetto di alcuni farmaci.

Gli effetti indesiderati da farmaci sono due volte più frequenti in media dopo i 65 anni e il 10-20% di questi effetti conduce all'ospedalizzazione [Demaagd G, 1995]. Una metanalisi su 68 lavori, ha dimostrato che, nei pazienti di età superiore ai 65 anni, il 16,6% dei ricoveri ospedalieri è causato da una ADR; sotto la soglia dei 65 anni invece la percentuale scende a 4,1% [Beijer H, de Blaey CJ, 2002].

Considerando i parametri fisiologici, l'invecchiamento può avere delle conseguenze sull'azione dei farmaci, per cui è necessario considerare:

- la diminuzione della clearance epatica e renale di alcuni farmaci, che determina una modifica della posologia degli stessi;
- la possibile alterazione della concentrazione plasmatica, della durata dell'azione e della risposta a una determinata dose di farmaco;
- l'alterazione delle normali risposte omeostatiche alle modificazioni farmacologiche indotte;
- la perdita osteo-muscolare e l'aumento del tessuto adiposo, con conseguente modifica del rapporto tra massa grassa e massa magra, che determinano una tendenza al deposito e successivo rilascio dei farmaci lipofili;
- la modifica della permeabilità della barriera ematoencefalica, che può portare a una maggiore sensibilità verso i farmaci che agiscono nel sistema nervoso centrale.

Tutte queste modificazioni fisiologiche coesistono il più delle volte con diverse patologie e sono aggravate da episodi acuti intercorrenti (disidratazione, scompenso cardiaco, malattie infettive, eccetera).

Bambini (<15)

Anche i bambini sono un facile "bersaglio" di possibili reazioni avverse da farmaco. Tutti i bambini infatti, in modo particolare i neonati, differiscono dagli adulti nella risposta al farmaco. I bambini hanno organi non ancora completamente sviluppati e sistemi enzimatici responsabili del metabolismo con attività differenti rispetto

all'adulto. Come riportato in letteratura, negli Stati Uniti solo un terzo dei farmaci usati nei bambini è stato studiato adeguatamente su di loro e ha quindi indicazioni specifiche in pediatria; questa percentuale è tanto più bassa quanto più ci si avvicina all'epoca neonatale [Kramer MS et al, 1991]. Un'indagine eseguita dall'Istituto di ricerche Mario Negri ha mostrato che dei 9.742 farmaci presenti sul mercato italiano nel periodo 1996-1997, 205 (2,1%) erano registrati per l'uso in età pediatrica e solo per 134 prodotti sono state condotte sperimentazioni cliniche controllate nei bambini. Questo deficit determina, da parte dei medici, una frequente prescrizione che va al di fuori del foglietto illustrativo (uso off label) [Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ, 2002].

Una metanalisi di 17 studi prospettici in pediatria [Impicciatore P et al, 2001] ha rilevato che:

- in ospedale il 9,5% dei bambini ricoverati ha una ADR e il 12,3% delle ADR sono gravi;
- il 2,1% dei ricoveri in pediatria sono dovuti a ADR e il 39,3% di queste reazioni ha messo in pericolo di vita il paziente;
- l'incidenza totale di ADR in pediatria nel territorio è di 1,5%.

Clavenna e collaboratori [2009], in una metanalisi di otto studi prospettici (di cui 6 in ambito ospedaliero) su bambini hanno stimato l'incidenza complessiva delle ADR in questi termini:

- in ospedale il 10,9% (limiti di confidenza al 95% da 4,8 a 17,0) dei bambini ha una ADR;
- nel territorio l'1% (limiti di confidenza al 95% da 0,3 a 1,7) dei bambini ha una ADR;
- l'1,8% (limiti di confidenza al 95% da 0,4 a 3,2) dei bambini ha una ADR come causa di ospedalizzazione.

Anche nella revisione di 102 studi osservazionali condotta da Smyth e colleghi [2012] per stimare l'incidenza delle reazioni avverse nei bambini le percentuali sono piuttosto alte. Ecco i risultati principali:

- in ospedale tra lo 0,6 e il 16,8% dei bambini ha una ADR;
- quasi il 3% (limiti di confidenza al 95% da 2,6 a 3,1) viene ospedalizzato a causa di una reazione avversa.

3.4 Origine etnica

Differenze più o meno rilevanti, di natura sia farmacocinetica sia farmacodinamica, esistono anche tra le varie etnie, riconoscendo il più delle volte un substrato genetico. Un importante esempio è la carenza dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che riguarda 100 milioni di persone nel mondo, soprattutto in Asia e nel Sud Est Asiatico. La mancanza di quest'enzima, che riduce il NADP⁺ in NADPH, causa una scarsa capacità degli eritrociti di mantenere le reazioni di ossidazione. L'assunzione di farmaci ossidanti o di legumi, come le fave, aumenta la formazione di H₂O₂ che non può, quindi, essere ridotta. I radicali dell'ossigeno che ne derivano provocano un irrigidimento del citoscheletro e gli eritrociti, le cui proprietà di membrana sono così alterate, vengono più rapidamente distrutti dalla milza portando ad anemia emolitica.

I farmaci interessati sono quelli ossidanti come gli antimalarici (pamachina, primachina, mepacrina), gli analgesici (acido acetilsalicilico, aminofenazone), i sulfamidici (sulfacetamide, sulfametassolo, sulfapiridina) e altri composti come il blu di metilene e l'acido ascorbico.

Un ruolo rilevante nell'ambito delle ADR su base genetica è svolto dai polimorfismi genetici a livello del sistema dei citocromo P450. La famiglia del gene P450 che ne deriva catalizza una varietà enorme di reazioni nei confronti di diversi substrati. A seconda della somiglianza della catena di aminoacidi i diversi isoenzimi sono raggruppati in famiglie e sub-famiglie. Le famiglie che hanno un maggior peso nella metabolizzazione dei farmaci sono i CYP 1, 2 e 3. Studi di farmacogenetica hanno dimostrato negli ultimi anni differenze etniche a carico dei diversi sistemi coinvolti nella cinetica e nella dinamica dei farmaci, in particolare a carico del sistema dei citocromo P450 [Xie HG et al, 2001].

3.5 Gravidanza

Durante la gravidanza la madre e il feto rappresentano un'unità non separabile. Lo stato di salute della madre è un requisito indispensabile per un regolare sviluppo del feto; pertanto i trattamenti farmacologici, quando necessari e adeguati, sono una protezione sia per la madre sia per il nascituro. Ogni anno vengono approvati e immessi nel mercato numerosi farmaci i cui possibili effetti sul feto vengono valutati solo dagli studi sugli animali, con tutti i limiti inerenti a tale metodologia. Quindi solo i dati epidemiologici post marketing o i case report possono fornire più sicure indicazioni.

Storicamente le prime osservazioni che hanno associato malformazioni congenite a fattori esogeni sono state quelle relative all'infezione da rosolia e, successivamente, alla talidomide. Il dramma della talidomide ha drasticamente cambiato il concetto che la placenta fosse una barriera di protezione per il feto, inoltre ha dimostrato che l'esposizione a farmaci durante il periodo critico dell'organogenesi possa indurre gravi *terata* (difetti morfologici o funzionali), portando così a riconsiderare l'uso dei farmaci in gravidanza.

I fattori chiave sono:

- le caratteristiche chimico-fisiche del farmaco (liposolubilità, ionizzazione, peso molecolare);
- l'entità del passaggio attraverso la placenta;
- la concentrazione di farmaco che arriva al feto;
- la durata dell'esposizione;
- l'età gestazionale del feto;
- la distribuzione ai tessuti fetali.

Tra le caratteristiche fisico-chimiche del farmaco è molto importante il peso molecolare. E' noto che la maggior parte dei farmaci attraversa la placenta, tranne quelli a peso molecolare veramente alto, maggiore di 1.000 Da (per esempio l'eparina è preferibile al warfarin, che invece risulta teratogeno).

Il periodo dell'embriogenesi, che può arrivare fino all'8^a settimana dopo il concepimento (o fino alla 10^a settimana inclusa), è caratterizzato da un rapido sviluppo della maggior parte degli organi ed è il momento di maggiore rischio di malformazioni.

Nel linguaggio corrente la malformazione congenita indica un danno morfologico o funzionale che si presenta alla nascita, la cui causa può essere genetica, ambientale (farmaci, radiazioni, sostanze chimiche, patologie materne) o multifattoriale. Alcune malformazioni possono non essere rilevate al momento della nascita, ma manifestarsi successivamente, condizionando la qualità della vita.

3.6 Allattamento

Gli studi epidemiologici hanno stimato che due terzi delle neo mamme assumono almeno un medicinale durante le prime settimane dopo il parto [Schirm E, 2004; Schiavetti B, 2005]. Emerge da un'indagine effettuata nel 2004 in Italia, che degli oltre 11.000 farmaci disponibili sul mercato nazionale, l'80% era controindicato durante l'allattamento secondo i foglietti illustrativi delle confezioni, mentre solo per il 2% era stato formulato un chiaro profilo di sicurezza [Addis A, 2004; Davanzo R, 2005].

Quanto alle raccomandazioni e alle indicazioni sulla sicurezza espresse sui singoli farmaci da organizzazioni o società scientifiche nazionali o internazionali, non è rara l'evenienza che non siano univoche, la qual cosa, per un principio di cautela, conduce l'operatore alla presunzione di un rischio [Sachs HC, 2013]. L'uso dei farmaci rappresenta una controindicazione all'allattamento al seno solo quando esistano prove documentate in merito.

I farmaci assunti dalla madre passano in genere nel latte materno e la loro concentrazione varia secondo le concentrazioni nel sangue della madre, ma anche secondo le caratteristiche del farmaco (per esempio l'emivita, il peso molecolare, il legame con le proteine, la liposolubilità, il grado di ionizzazione e la farmacocinetica) [Ito S, 2000; Sachs HC, 2013]. In genere, più è basso il peso

molecolare di un farmaco e maggiore sarà la probabilità che sia escreto nel latte materno, semplicemente perché è più facile il passaggio attraverso le cellule epiteliali degli alveoli mammari. Va tenuto presente che gli spazi tra i lattociti sono più permeabili nei primissimi giorni dell'allattamento e che questo è quindi il momento in cui la probabilità del passaggio è massima. I farmaci circolano per la maggior parte nel plasma materno legati all'albumina e solo la quota libera passa nel latte; perciò i farmaci con un elevato legame proteico nel plasma materno quasi invariabilmente hanno basse concentrazioni nel latte [Auerbach KG, 1999; Giusti A, 2012].

3.7 Il problema dell'autoprescrizione

I medicinali di automedicazione, per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza l'intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento. Questi farmaci sono utilizzati per lo più nel trattamento di affezioni dolorose minori risolvibili dal paziente stesso.

La propensione all'automedicazione è nettamente in ascesa: secondo l'ultimo rapporto sull'uso dei farmaci in Italia redatto dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) da parte dell'AIFA la spesa per i farmaci per l'automedicazione da gennaio a settembre 2013 è cresciuta del 9,0% [Rapporto OSMED Gen-Set 2013]. Secondo l'International Union of Pharmacology (IUPHAR) i cosiddetti farmaci da banco rappresentano il 7% delle vendite totali di farmaci e provocano il 2% di tutte le ADR [IUPHAR, 2000].

I rischi dell'autoprescrizione sono associati all'uso errato (durata o dosaggi non idonei) o all'abuso del farmaco (uso del medicamento per scopi non medici); inoltre, un farmaco autoprescritto potrebbe includere un potenziale ritardo del trattamento di condizioni mediche serie, il mascheramento dei sintomi e l'interazione con altri farmaci assunti dal paziente [Hughes CM et al, 2001]. Steward e colleghi [1994] hanno evidenziato che nel 76% dei casi non c'era corrispondenza tra quanto

prescritto dal medico e quanto attuato dal paziente, un terzo di tali discrepanze riguardava l'assunzione di farmaci di autoprescrizione all'insaputa del medico. È di notevole importanza ricordare che la crescita dell'autonomia comportamentale non deve ridurre l'importanza della prescrizione del medico. Un uso corretto e responsabile del farmaco costituisce un punto di fondamentale importanza per curare qualsiasi patologia, grave o meno che sia.

4 Epidemiologia delle ADR

Un aspetto spesso sottovalutato è l'impatto che hanno le reazioni avverse da farmaci nella pratica clinica. Questa valutazione è evidentemente collegata alla frequenza con cui esse avvengono. Determinare l'incidenza delle reazioni avverse da farmaci non è affatto semplice per diversi motivi tra i quali: la difficoltà di confronto tra gli studi pubblicati, le differenze dell'esposizione a farmaci nelle diverse popolazioni o i differenti metodi o setting di rilevazione delle stesse. In merito ai diversi setting di rilevazione bisogna distinguere l'ambito extra-ospedaliero e quello ospedaliero.

Le ADR possono essere prevedibili, potenzialmente evitabili, insorgere al domicilio del paziente, richiedere il ricorso a un Pronto Soccorso o al ricovero in ospedale; possono essere di diversa gravità e anche fatali; comportano inoltre rilevanti costi sociali ed economici.

Tra il 1998 e il 2005 le segnalazioni di ADR gravi raccolte dalla FDA [Moore TJ et al, 2007] sono aumentate di 2,6 volte (da circa 35.000 a quasi 90.000) e il loro incremento è stato 4 volte più rapido di quello del numero totale di prescrizioni. Nello stesso periodo le ADR fatali sono aumentate di 2,7 volte (da poco più di 5500 a oltre 15.000).

Le cause di tale aumento sono principalmente tre:

1. sono oggi disponibili numerosi farmaci per curare i pazienti. Negli Stati Uniti è stato documentato che il 54% circa delle visite mediche si conclude con la prescrizione di un farmaco [Schappert SM, 1999] e che nel 2000 sono state effettuate 2,8 miliardi di prescrizioni, pari a circa 10 prescrizioni a persona [National Association of Chain Drug Stores, 2001]. In Italia, le dosi di farmaco prescritte giornalmente sono salite da 714 ogni 1000 persone nel 2002 a 881 ogni 1000 persone nel 2007 [Rapporto OSMED 2007].
2. Attualmente vengono impiegate molte associazioni e le interazioni tra farmaci rappresentano la causa più frequente di insorgenza di ADR [Aronson JK et al, 2006]; queste, infatti, aumentano in maniera esponenziale quando un paziente riceve 4 o più farmaci contemporaneamente [Jacubeit T et al, 1990].

3. Il progressivo allungamento della vita media incrementa il numero di pazienti affetti da patologie. Sono i pazienti anziani quelli che maggiormente assumono farmaci. È stato dimostrato che negli Stati Uniti oltre il 40% degli anziani assume 5 o più differenti farmaci e che il 12% ne assume 10 o più [Williams ME et al, 2004]. In Italia oltre il 61% delle dosi definite prescritte giornalmente è riservato alla fascia di popolazione geriatrica [Rapporto OSMED 2007]. L'allungamento della vita media crea inoltre un substrato progressivamente variegato di esposizione ai farmaci rispetto sia a quello studiato nei trial clinici sia al setting della pratica medica di pochi anni addietro, per cui anche i farmaci ben noti e in commercio da anni risultano problematici da gestire.

L'aumento delle segnalazioni raccolte dalla FDA, inoltre, è stato influenzato da relativamente pochi farmaci: l'87% delle ADR è stato causato da 298 (20%) dei 1489 farmaci individuati [Moore TJ et al, 2007].

4.1 ADR in ambiente extraospedaliero

Benché pochi - a causa della maggiore difficoltà di realizzazione rispetto a quelli condotti nel setting ospedaliero - sono stati effettuati alcuni studi in ambiente ambulatoriale; alcuni dei più rappresentativi sono stati compiuti in Inghilterra, Francia e Stati Uniti.

In Inghilterra, nel quadro del programma PEM, sulla base di 48 studi di coorte condotti in medicina generale sui nuovi farmaci [Martin RM et al, 1998], il tasso d'incidenza degli effetti indesiderati è risultato del 12,9% per 10.000 pazienti/mese negli uomini e di 20,6% nelle donne. Inoltre, lo studio di 36 nuovi farmaci [Kubota K et al, 1995] ha mostrato un tasso d'incidenza da 0,9 a 6,4 effetti indesiderati cutanei per 1000 pazienti nel corso del primo mese di trattamento e 1 per 1000 pazienti trattati nel corso dei cinque mesi successivi, indipendentemente dal farmaco prescritto.

In Francia, in due distinti studi condotti in medicina generale, il numero medio di effetti indesiderati osservati è risultato di 1,99 per medico e per giorno di attività, in un campione di 81 medici di medicina generale (MMG) [Imbs JL et al, 1999] e l'incidenza di effetti indesiderati gravi è risultata di 2,8 per 10.000 atti medici o di 10,2 per 1000 giorni di ambulatorio o ancora 0,01 per medico e per giorno di attività, su un campione di 254 MMG [Lacoste-Roussillon C et al, 2001]. Ne consegue una stima di 78.000-122.835 effetti indesiderati gravi da farmaci osservati ogni anno dai MMG francesi.

Negli Stati Uniti, uno studio [Gandhi TK et al, 2003] condotto per 6 mesi, in 4 ambulatori di medicina generale, su pazienti adulti che avevano ricevuto una prescrizione farmacologica ha valutato un tasso di ADR del 27% (superiore rispetto al 6% di diversi studi su pazienti ospedalizzati) e una frequenza di ADR gravi del 13% (inferiore rispetto al 43% di uno studio su pazienti ospedalizzati), rilevando che il 39% delle ADR era evitabile o migliorabile e che i farmaci maggiormente coinvolti (in rapporto alla frequenza di prescrizione) erano gli antipertensivi e gli antidepressivi.

4.2 ADR come causa di accesso al pronto soccorso

Poiché molte ADR non vengono identificate fino a quando il paziente non le segnala a un medico, il Pronto Soccorso è un luogo privilegiato di osservazione e studio della loro incidenza.

Negli Stati Uniti, dal 2004, attraverso il National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project (NEISS-CADES) - una componente del National Electronic Injury Surveillance System All Injury Program (NEISS-AIP) - oltre 60 ospedali raccolgono i dati sulle ADR responsabili di accesso ai Dipartimenti di Emergenza [Budnitz DS et al, 2006]. Nel biennio 2004-2005 si sono osservati 21.298 accessi dovuti a eventi avversi, suddivisi in: reazioni allergiche (33,5%), sovradosaggio non intenzionale (31,1%), eventi avversi (28,6%), effetti collaterali (3,5%) e reazioni a vaccini (2,3%). Gli ADE più frequentemente osservati sono stati: dermatologici (5323), gastrointestinali (2865), neurologici (2829) ed

endocrino-metabolici (1999). Il 27% degli ADE è stato causato da insulina, analgesici oppioidi, anticoagulanti, amoxicillina (da sola o in associazione) e antistaminici/rimedi per il raffreddore. In relazione ai singoli farmaci, 1577 ADE sono stati causati da insulina, 1234 da warfarin e 1022 da amoxicillina. Altri 15 farmaci, di cui solo il clopidogrel (241 casi) in commercio da meno di 20 anni, sono stati implicati in oltre l'1% degli ADE.

Estrapolando questi dati all'intera popolazione statunitense, si stima che ogni anno accedano al Pronto Soccorso per ADE oltre 700.000 pazienti, pari a 2,4 per 1000 (4,9 per 1000 soggetti over 65 anni, rispetto a 2 per 1000 soggetti under 65 anni); si calcola inoltre che circa 160.000 bambini debbano far ricorso ogni anno ai dipartimenti di emergenza per ADE e, in particolare, poco più di 20.000 per ADR (vale a dire che 2 bambini su 1000 ricorrono ogni anno al Pronto Soccorso per problemi medici causati da farmaci).

Sulla base dei casi che nel biennio 2004-2005 hanno richiesto accesso al Pronto Soccorso in 63 ospedali partecipanti al NEISS-CADES, uno studio [Cohen AL et al, 2008] ha stimato in circa 159.000 le visite annuali per ADE per la fascia d'età under 18 anni, il 49,4% delle quali per bambini di età compresa tra 1 e 4 anni. La causa maggiore di ADE è stata l'overdose non intenzionale (44,9%), seguita dalle reazioni allergiche (35%) e dalle ADR (12,6%). Il 50% circa degli ADE era dovuto ad antimicrobici (25,2%), analgesici (13,6%) e farmaci usati per problemi respiratori (10,6%), seguiti dai farmaci psicotropi.

Sulla base delle visite eseguite nello stesso biennio nei dipartimenti di emergenza di 58 ospedali non pediatrici partecipanti al NEISS-CADES, un altro studio [Budnitz DS et al, 2007] ha stimato in oltre 177.000 le visite annuali per ADE per la fascia di età over 65 anni, il 3,6% delle quali dovute a farmaci non appropriati. I farmaci principalmente coinvolti sono risultati gli anticoagulanti (warfarin), gli antiaggreganti piastrinici (aspirina, clopidogrel), gli antidiabetici (insulina, metformina, gliburide e glipizide), la fenitoina e la digossina.

Sempre negli anziani, in una revisione retrospettiva sull'attività di Veterans Affairs hospital, Yee e colleghi [2005] hanno osservato che il 12,6% delle visite del Pronto Soccorso era dovuto a eventi avversi da farmaci, riconducibili per il 15,6% ad allergie e per l'8,9% a interazioni. I farmaci maggiormente implicati sono risultati gli

anticoagulanti e gli antibiotici, seguiti da chemioterapici, diuretici, ipoglicemizzanti, ACE inibitori, analgesici narcotici, antidepressivi, betabloccanti e calcioantagonisti. Osservazioni queste simili ad altri studi [Wu WK, Pantaleo N, 2003], ma con una maggiore incidenza di ricoveri conseguenti all'uso di farmaci, principalmente a causa dell'età dei soggetti: la maggior parte dei pazienti inclusi, infatti, era rappresentata da uomini anziani, polifarmaco trattati, per i quali è stato ipotizzato che, all'aumentare del numero di farmaci, assunti aumentassero anche i casi di mancata compliance. Quest'ultima, quindi, è risultata essere la seconda causa di visite al Pronto Soccorso e la principale causa di ospedalizzazione, di durata del ricovero e di costo totale delle visite.

Uno studio canadese, condotto per 12 settimane, tra marzo e giugno 2006, al Vancouver General Hospital [Zed PJ et al, 2008], ha rilevato un tasso di ricorso al Pronto Soccorso per ADE del 12% (122 pazienti su 1017). Le ADR rappresentavano il 39,3% degli ADE; le ADR gravi erano il 10% del totale e quelle prevedibili il 40%. I farmaci maggiormente responsabili sono risultati gli antibiotici (11,2%), gli analgesici oppioidi (11,2%) e gli antipsicotici (9,5%).

Per quel che riguarda l'Italia, uno studio condotto nel 1995 all'Ospedale San Carlo Borromeo di Milano ha riportato che su 5497 pazienti visitati in Pronto Soccorso, il 4,3% aveva un ADE [Raschetti R et al, 1999]; un secondo studio, condotto nel 2000 in 21 Pronto Soccorso distribuiti sul territorio nazionale, ha rilevato che 3,3% di 18.854 visite era dovuto a un ADE e 244 pazienti presentavano un evento serio. I FANS (16,5%) e gli antibiotici (12,9%) sono risultati i farmaci maggiormente coinvolti nell'insorgenza dell'evento avverso [Trifirò G et al, 2005].

Da una revisione [Patel P, Zed PJ, 2002] di tutti i lavori pubblicati tra il 1966 e il 2001, e che raccoglieva i dati di otto studi retrospettivi e quattro prospettici, è emersa un'incidenza del 28% di accessi al Pronto Soccorso causati da problemi farmacocorrelati (ADR, mancata compliance, prescrizione inappropriata); di questi, il 70% era prevenibile e il 24% ha provocato ospedalizzazione.

4.3 ADR come causa di ospedalizzazione

Nel biennio 2004-2005, nei 63 ospedali statunitensi partecipanti al progetto NEISS-AIP [Budnitz DS et al, 2006] 3487 (oltre il 16%) dei 21.298 accessi dovuti a ADE sono stati seguiti da ospedalizzazione. Ciò porta a stimare in oltre 117.000 i casi di ADE che annualmente negli Stati Uniti portano a ricovero ospedaliero. Secondo i risultati dello stesso lavoro, 0,4 persone ogni 1000 richiedono ospedalizzazione, dopo accesso al Pronto Soccorso per ADE, e i soggetti di età ≥ 65 anni hanno, rispetto a quelli più giovani, una maggiore tendenza ad andare incontro a ADE (stima annuale 4,9 vs 2,0 per 1000) e a necessitare di ricovero (stima annuale 1,6 vs 0,23 per 1000), con un rischio relativo di ospedalizzazione per l'anziano di 6,8.

Per quanto riguarda i pazienti in età pediatrica risulta che le ADR si manifestino in percentuale maggiore tra quelli ospedalizzati rispetto ai non ospedalizzati (9,53% vs 1,46%) e che i ricoveri per ADR nei reparti di pediatria rappresentano il 2,09% del totale (il 39,3% dei quali per ADR così gravi da costituire un pericolo per la vita) [Impicciatore P et al, 2001]. Il 9,5% dei 6681 bambini che sono ricorsi al Pronto Soccorso per ADE negli ospedali partecipanti al NEISS-AIP ha necessitato di ricovero (da cui si stima un totale annuo di ricoveri pediatrici per ADE di circa 15-16.000) [Cohen AL et al, 2008]. Questi dati sono confermati da uno studio prospettico [Jonville-Béra AP et al, 2002] condotto in un ospedale regionale francese, dal quale risulta che l'1,53% dei ricoveri pediatrici è dovuto ad ADR e che il 2,64% dei pazienti sviluppa ADR in ospedale.

In Inghilterra in uno studio condotto da Pirmohamed e colleghi [2004] in due ospedali londinesi, per 6 mesi consecutivi, ha dimostrato che, su 18.820 ricoveri ospedalieri, 1225 erano dovuti a ADR (6,5%), il 16,6% delle quali da imputare a interazioni farmacologiche. I principali farmaci causa di ricovero sono risultati: FANS (29,6%), diuretici (27,3%) e warfarin (10,5%). Per quanto riguarda l'Italia, uno studio a carattere nazionale [Trifirò G et al, 2005] ha individuato tra 18.854 pazienti visitati in Pronto Soccorso per ADE un tasso di ospedalizzazione del 4,3%.

Sulla base di 39 studi prospettici, Lazarou e colleghi [1998] hanno rilevato un tasso di incidenza di ospedalizzazione legata a effetti indesiderati del 6,7% (0,32% per

quelle con esito fatale). Estrapolando i loro dati all'intero territorio statunitense, si arriva a 2.216.000 ospedalizzazioni/anno per ADR. Sulla base di 36 studi pubblicati tra il 1966 e il 1989, Einarson [1993] ha riscontrato una prevalenza di ospedalizzazione da medicinali del 5,1%. In questa metanalisi si prendono in considerazione, oltre agli effetti indesiderati, gli effetti dovuti ad errata compliance e agli errori involontari di somministrazione del farmaco, escludendo i casi di abuso, i tentativi di suicidio, le intossicazioni e gli errori di prescrizione.

Su questo argomento sono state condotte numerose altre indagini, tra cui uno studio francese [Moore N et al, 1998] che ha individuato un tasso di ricovero ospedaliero per ADR del 5,5% (su un totale di 9420 pazienti ricoverati).

4.4 ADR insorte in ospedale

Uno studio prospettico [Classen DC et al, 1997] condotto su 91.574 pazienti ricoverati riporta che il 2,4% di essi va incontro ad ADR durante il periodo di ricovero. L'Adverse Drug Event Prevention Study ha quantificato l'incidenza di ADR intra-ospedaliere nel 6,5% (il 28% delle quali prevedibili ed evitabili). In 6 mesi su 4108 pazienti adulti ricoverati in due ospedali di Boston sono state quantificate 427 ADR (30% gravi, 1% fatali) [Bates DW et al, 1995]. Nell'Harvard Medical Practice Study [Leape LL, 1995; Bates DW, 1997], l'incidenza di ADR in pazienti ospedalizzati è risultata del 3,7%.

Nello studio già citato condotto in due ospedali londinesi [Pirmohamed M et al, 2004], analizzando 914 cartelle cliniche randomizzate in pazienti ricoverati, è stato osservato che il 10,8% di essi è andato incontro ad un evento avverso (il 33% grave, il 48% prevedibile). Ciò ha comportato 999 giorni extra di ospedalizzazione, con un costo addizionale di circa 300.000 sterline. Antibiotici, anticoagulanti, digossina, diuretici, ipoglicemizzanti orali, antineoplastici e FANS sono responsabili del 70% delle ADR che si verificano in ambiente ospedaliero.

Uno studio [Burgess CL et al, 2005] condotto negli ospedali della Western Australia, tra il 1981 e il 2002, ha analizzato la durata del ricovero ospedaliero di 74.380

pazienti andati incontro a ADR, di cui 48.330 (58,3%) di età ≥ 65 anni (56,6% donne). Il numero di pazienti che prolungava la degenza in ospedale per ADR è aumentato di oltre 5 volte nel periodo considerato, passando da 2,5 pazienti per 1000/anno nel 1981 a 12,9 pazienti per 1000/anno nel 2002. L'incremento più rilevante si è osservato nei pazienti con più di 80 anni (da 4,7/1000/anno a 35,0/1000/anno). I farmaci maggiormente implicati sono stati i cardiovascolari (17% dei casi), gli analgesici (FANS inclusi) e gli anticoagulanti.

Un altro studio [Roughead EE, 1999] condotto in 14 ospedali ha riscontrato che le ADR insorgono nel 2,4-3,6% dei pazienti ospedalizzati.

4.5 ADR fatali

Quante siano le reazioni avverse a farmaco fatali (fADR) è largamente ignoto. Nei pazienti ricoverati in ospedale per ADR è stata riportata una mortalità variabile dallo 0,05 allo 0,44% [Porter J, 1977; Lazarou J, 1998; Bains N, 1999; Zoppi M, 2000; Pouyane P, 2000; Juntti-Patinen L, 2002; Mjörndal T, 2002; Schneeweiss S, 2002; Pirmohamed M, 2004] mentre l'incidenza delle fADR in pazienti che vanno incontro a ADR durante la degenza in ospedale varia dallo 0,05 allo 0,19% [Lazarou J, 1998; Zoppi M, 2000].

Negli Stati Uniti, secondo una metanalisi condotta su pazienti ospedalizzati, le ADR sarebbero responsabili del 4,6% dei decessi [Lazarou J et al, 1998].

Uno studio svedese [Wester K et al, 2007] ha stimato nel 3% circa la prevalenza delle fADR nella popolazione generale. Le più frequenti fADR sarebbero emorragie intestinali (37% dei casi), emorragie cerebrali (29%), disturbi cardiovascolari (10%), altri tipi di emorragie (8%) ed alterazioni a carico del rene (6%). I farmaci maggiormente chiamati in causa sarebbero: antitrombotici (63% dei casi fatali), FANS (18%), antidepressivi (14%), e farmaci cardiovascolari (8%).

L'incidenza delle fADR tra i pazienti ospedalizzati sarebbe pari al 5% circa. Inoltre la proporzione di pazienti che muore in ospedale nel gruppo che va incontro a ADR è

significativamente più elevata (84%) che nei pazienti (39,2%) che decedono sempre in ospedale, ma in assenza di ADR.

4.6 ADR prevedibili/evitabili

Come già descritto, in alcuni casi le ADR possono essere prevedibili (pADR).

Solitamente le pADR possono insorgere come risultato di:

1. interazioni tra farmaci;
2. dosaggi non appropriati;
3. monitoraggi inadeguati;
4. prescrizioni inappropriate per le caratteristiche del paziente (età, sesso, etnia, patologie concomitanti, anamnesi positiva per allergie e farmaci eccetera);
5. mancata compliance;

Tutti questi fattori possono influire sulla risposta ai farmaci in termini sia di efficacia terapeutica attesa sia di tossicità. Tenendo conto che la maggior parte delle ADR gravi è generalmente evitabile attraverso l'adozione di specifiche misure di prescrizione e monitoraggio, è imprescindibile la valutazione di tutte le possibili variabili nella scelta del trattamento più appropriato per ogni singolo paziente.

I criteri di prevedibilità più frequentemente applicati sono quelli di Shumock e Thornton [1992], precedentemente descritti nel Paragrafo 3 “Classificazione delle ADR in base alla prevedibilità/evitabilità”.

I risultati dei principali lavori che focalizzano l'attenzione sulle pADR sono riassunti di seguito:

- dall'analisi retrospettiva di un database di ADR in Florida, è emerso che tre sole categorie di farmaci (anticoagulanti, oppioidi, insulina) erano responsabili di oltre il 50% di tutte le pADR [Winsterstein AG et al, 2002].
- In una metanalisi di 12 studi sui ricoveri per ADR, il 28,9% dei casi è stato definito come pADR. Tale percentuale sale all'87,9% se vengono considerati solo i pazienti

anziani (età ≥ 65 anni) ricoverati per ADR e scende al 245 escludendoli (età < 65 anni) [Beijer HJ, de Blaey CJ, 2002].

- In una review di 10 studi su pazienti ospedalizzati, la frequenza mediana delle pADR era dell'1,8% e la mediana della prevedibilità degli ADE nei pazienti ospedalizzati era del 35,2%. Una larga porzione delle pADR era associata solo ad alcuni tipi di farmaci (cardiovascolari, agenti sul SNC, analgesici ed anticoagulanti). La maggior parte delle pADR sarebbe stata dose-dipendente e conseguenza di una prescrizione inappropriata; le pADR più frequenti sono risultate quelle di natura allergica, epatica, renale, cardiovascolare ed ematologica [Kanjanarat P et al, 2003].
- In uno studio retrospettivo, su 313 pazienti pediatrici ricoverati in un ospedale statunitense l'incidenza di ADR era dello 0,85% e il 20,7% di esse era prevedibile. Gli autori ritengono che tale dato sia sottostimato a causa delle scarse segnalazioni [Temple ME et al, 2004].
- In una revisione sistematica di 17 studi, la percentuale mediana di ricoveri ospedalieri per pADR è stata pari al 3,7% delle ADR causa di ricovero. La maggior parte delle pADR (51%) riguardava antiaggreganti piastrinici (16%), diuretici (16%), FANS (11%) o anticoagulanti orali (8%). Le cause di insorgenza di pADR che portavano ad ospedalizzazione sono da ricercarsi in errori di prescrizione (30,6% dei casi), mancata aderenza alla terapia (33,3%) ed inadeguato monitoraggio (22,2%) [Howard RL et al, 2007].
- In uno studio prospettico di coorte su pazienti pediatrici condotto in 6 ambulatori pediatrici nell'area di Boston, a fronte di un 14% di bambini che è andato incontro a ADE, un quarto è incorso in una pADR. I bambini trattati con più farmaci sono risultati a maggior rischio. La maggior parte delle pADR è stata associata ai farmaci di più frequente prescrizione, quali gli antibiotici. Secondo gli autori la principale causa di pADR risiede in una comunicazione insufficiente o poco accurata sulla modalità di assunzione del farmaco, poiché i pADR insorgono soprattutto a casa del paziente [Zandieh SO et al, 2008].

4.7 ADR come causa di spesa sanitaria

Le reazioni avverse da farmaci non influenzano solo la salute della popolazione, ma hanno anche elevati costi economici. Indagini su questo problema sono state condotte solo in periodi recenti, probabilmente poiché si è entrati in un'epoca di contenimento dei costi per la sanità.

I costi diretti e indiretti risultanti dalle ADR sono difficili da stimare, poiché le conseguenze della maggior parte di esse sono limitate. È possibile misurare il costo di quelle che sono probabile causa di morte o di ospedalizzazione. È anche possibile, dalla descrizione della natura della ADR, ottenere alcune informazioni circa la gravità dell'evento e dei suoi effetti ed elaborare una stima dei costi. Tuttavia, non è possibile stabilire il costo dell'intervento terapeutico effettuato o dei giorni di lavoro persi per tutti i tipi di ADR, si può però stimare il costo di quelle insorte in ospedale in base al prolungamento dei giorni di degenza che determinano. Utilizzando tale parametro, Bates e colleghi [1997] hanno valutato l'utilizzazione di risorse addizionali associate con gli eventi avversi da farmaci insorti in 11 unità di medicina e chirurgia di due ospedali di Boston, USA. I casi erano rappresentati da pazienti con una ADR ed i controlli per ciascun caso da pazienti della stessa unità con la più simile durata di degenza pre-ADR. I principali outcomes valutati sono stati la durata della degenza dopo l'ADR ed il costo totale. Dei 190 eventi avversi da farmaci osservati, 60 erano prevenibili. Basandosi sui costi attribuiti e sui dati di incidenza degli eventi avversi da farmaci, gli autori hanno stimato che il costo annuo attribuibile a tutti gli eventi avversi da farmaci in un ospedale universitario di 700 posti letto è pari a 5,6 milioni di dollari per tutti gli eventi avversi e di 2,8 milioni di dollari per quelli prevenibili. Un altro studio ha valutato i costi dei problemi medico-correlati riesaminando le cartelle cliniche dei pazienti andati incontro a ADR e li ha stimati in circa 1,5 milioni di dollari [Schneider PJ]. La letteratura sui costi delle ADR oltre a quelli causati dall'ospedalizzazione è molto limitata.

Calcolando il costo complessivo della morbilità e della mortalità da ADR, e basandosi sulle prescrizioni dei farmaci utilizzati per curarle, Johnson e Bootman [1995] hanno stimato un minimo di 30 e un massimo di 130 miliardi di dollari; tale risultato deve

essere tuttavia valutato con cautela per diversi problemi metodologici (inappropriata indicazione d'uso, inappropriata scelta, sovradosaggio, assenza di compliance eccetera). Un altro studio [Bootman JL et al, 1997] ha investigato i costi dei problemi farmaco-correlati nelle “*nursing-home*” statunitensi, giungendo alla conclusione che potrebbero essere ridotti di 3,6 milioni di dollari affidando ai farmacisti l'osservazione retrospettiva dei trattamenti farmacologici cui vengono sottoposti gli ospiti di tali strutture.

Infine, nel già citato studio inglese di Pirmohamed e colleghi [2004] è stato riportato che la degenza ospedaliera media per i pazienti affetti da ADR era di circa 8 giorni. In base al costo medio giornaliero di un posto letto in un ospedale d'oltremania (343 sterline), è stato stimato un costo annuo di 706 milioni di euro per i ricoveri causati da ADR.

5 Farmacovigilanza: una disciplina in continua evoluzione

“Sir, --- Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (Distaval) during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%. These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme - i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormality short femora and radii). Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?”

W.G. McBride Hurstville, New South Wales

[The Lancet, December 16, 1961 - Letters to the Editor]

Lo stimolo più forte allo sviluppo della farmacovigilanza, come sorveglianza sistematica dei medicinali prima e dopo la commercializzazione e l'identificazione delle ADR, si fa storicamente risalire al “disastro della talidomide”, un sedativo-ipnotico immesso sul mercato nel 1957 in Germania e in numerosi altri Paesi europei ed extraeuropei, ma non negli Stati Uniti. Il medicinale venne ritirato nel 1961, dopo aver provocato gravi malformazioni dovute ad un incompleto sviluppo degli arti (focomelia) in circa 10.000 bambini nati da donne che avevano assunto il farmaco in gravidanza.

Come abbiamo già detto, la crescente sensibilizzazione alla problematica del danno da farmaci ha portato nel 1968 all'istituzione, da parte dell'OMS, del Program on International Drug Monitoring con lo scopo di centralizzare i dati mondiali sulle ADR, sistema al quale l'Italia ha aderito oltre 30 anni fa.

Nel nostro Paese la farmacovigilanza ha avuto un ampio sviluppo soprattutto negli ultimi dieci anni, sia grazie all'attività di gruppi collaborativi interregionali di ricerca in farmacovigilanza e farmacoepidemiologia (come il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza GIF e il Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia GISED), sia con la creazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che raccoglie tutte le segnalazioni spontanee del territorio nazionale dal 2000, ma anche con la creazione delle Strutture Regionali di Farmacovigilanza.

Numerosi sono i danni associati ai farmaci conosciuti attraverso la segnalazione spontanea, alcuni dei quali hanno portato a un giudizio sfavorevole del rapporto rischio-beneficio e al ritiro dal commercio del medicamento, come è accaduto ad esempio per triazolam per depressione e amnesia (1991), terfenadina per aritmie ventricolari (1997), cerivastatina per rabdomiolisi (2001), rofecoxib per tossicità cardiovascolare (2004), rimonabant per gravi effetti psichiatrici (2009) [Caputi AP et al, 2009].

5.1 La necessità di una nuova normativa

Il 15 dicembre 2010 il Parlamento europeo ha approvato definitivamente la Direttiva e il Regolamento UE. In particolare il 2 luglio 2012 è entrato in vigore il Regolamento (UE) n. 1235/2010 [Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010], che modifica il Regolamento CE n. 726/2004 e che si applicherà ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata e il 21 luglio 2012 quanto previsto dalla Direttiva n. 2010/84/UE [Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010], che modifica la Direttiva n. 2001/83/CE (codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano), e che si applicherà ai medicinali autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata.

La nuova legislazione è stata resa necessaria dalla necessità di rinforzare il sistema di farmacovigilanza e di dare valenza di legge a procedure che negli anni si erano

rese necessarie (come i Post-Authorisation Safety Studies, PASS), ma che non avevano una base giuridica nella vecchia legislazione. L'obiettivo è di migliorare in modo sostanziale la legislazione per la sorveglianza dei medicinali, con regole volte a rafforzare le possibilità di identificazione del segnale e rendere più veloce l'iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali.

Gli obiettivi strategici generali del nuovo Regolamento e della nuova Direttiva sono in linea con gli obiettivi generali della normativa dell'UE in campo farmaceutico e la loro finalità è soprattutto quella di tutelare maggiormente la salute dei cittadini dell'Unione Europea e garantire il corretto funzionamento del mercato interno dei medicinali per uso umano.

Recenti casi di farmacovigilanza nell'Unione europea, in particolare il cosiddetto “caso Mediator”, hanno fatto rilevare alcune lacune del sistema di farmacovigilanza in vigore, evidenziando l'esigenza di un suo miglioramento. Le nuove disposizioni normative mirano, quindi, a colmare tali lacune al fine di garantire una maggiore trasparenza, rapidità ed efficacia della circolazione delle informazioni sulle reazioni avverse da farmaco e a stabilire chi (tra titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio-AIC, Stati membri, personale sanitario, eccetera) è “tenuto” a fare “che cosa”. Inoltre la normativa prevede una razionalizzazione del lavoro da eseguire e delle risorse da impiegare per farlo. Infatti viene potenziato il cosiddetto “lavoro condiviso”, effettuato da uno Stato membro e messo a disposizione di tutti gli altri.

Le novità

Per chi si occupa di farmacovigilanza il cambiamento maggiore è senz'altro quello della definizione di reazione avversa da farmaci, definita nella direttiva come “*Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*”. La nuova definizione elimina la parte che si riferiva all'uso: “*alle dosi normalmente usate per la profilassi, diagnosi, cura o modificazione delle funzioni fisiologiche*”. In questo modo diventano effetti indesiderati tutte le reazioni da farmaci, incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Se questa nuova definizione potrà fare storcere il naso a qualche purista della farmacovigilanza, sicuramente avrà un effetto molto positivo.

Conoscere le forme di abuso, di misuso, di errore terapeutico, aiuterà notevolmente le autorità regolatorie europee e nazionali nel lavoro di tutela della salute. Infatti, frequentemente gli errori terapeutici sono legati ai nomi dei medicinali, alle confezioni; molto spesso il desiderio delle Aziende di caratterizzare i propri farmaci in modo che sia riconoscibile l'appartenenza ad una stessa ditta favorisce la confusione tra farmaci molto differenti (e pericolosi). Altre volte gli errori terapeutici sono favoriti da campagne promozionali non sufficientemente chiare (come è stato il recente caso dell'epidemia di assuntori orali di Tantum Rosa). Conoscere anche l'uso incongruo dei farmaci, come l'uso a scopo "ricreazionale", può permettere alle Agenzie regolatorie di intervenire, rendendo per esempio più difficile l'accesso a farmaci usati in modo distorto.

Le segnalazioni dei pazienti acquisiscono finalmente un valore giuridico, non presente nella precedente legislazione: i pazienti potranno segnalare direttamente le reazioni avverse in tutti i Paesi europei (in Italia la scheda di segnalazione dei pazienti era già disponibile, anche se poco incentivata e poco usata). Inoltre, medici, operatori sanitari e anche i pazienti potranno segnalare per via elettronica. Questa decisione (purtroppo non ancora del tutto operativa in Italia) colma una grave lacuna del nostro ordinamento: i medici, i farmacisti, gli ospedali lavorano sempre di più con i computer, ma quando bisogna fare una scheda di segnalazione devono prendere carta e penna, scrivere la segnalazione, metterla in una busta, affrancarla e inviarla al responsabile locale di farmacovigilanza (se ne conoscono l'indirizzo).

La direttiva parla genericamente di "reazioni" avverse, senza specificarne la severità. Questo ha determinato il fatto che oggi vanno segnalate "tutte" le reazioni, indipendentemente dalla gravità, e questo potrebbe essere un passo indietro rispetto allo sforzo della legge precedente di focalizzare l'attenzione degli operatori sanitari sulle reazioni gravi e inattese.

Tutte le segnalazioni di reazioni avverse, segnalate in Europa, sia alle autorità regolatorie nazionali che alle Aziende farmaceutiche confluiscono nel database europeo Eudravigilance (in Italia questo avviene automaticamente ogni giorno). La tempistica è diversa a seconda della gravità della reazione (entro 15 giorni per le segnalazioni gravi ed entro 90 giorni per quelle non gravi). Tale norma dovrebbe rendere più uniformi i sistemi di segnalazione in Europa, dove vi sono paesi in cui le

segnalazioni sono fatte quasi esclusivamente dalle Aziende (Germania), altri dove la segnalazione deve passare obbligatoriamente per le strutture pubbliche (Italia), altre ancora dove esiste la doppia via (Francia).

Nel quadro di una maggior trasparenza, i dati delle reazioni avverse saranno resi disponibili al pubblico. Già da ora sul portale <http://www.adrreports.eu/> è possibile vedere, sotto forma di dati aggregati, i dati delle reazioni avverse per i medicinali registrati con procedura centralizzata.

Il monitoraggio dei dati raccolti nel database Eudravigilance sarà effettuato dall'EMA in cooperazione con gli Stati Membri, mentre il monitoraggio dei dati originati a livello nazionale sarà effettuato dallo Stato Membro coinvolto; queste attività sono finalizzate all'identificazione di cambiamenti di rischi o di nuovi rischi attraverso l'analisi dei segnali, intendendo con questo termine *“un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti compresi, che lascia supporre l'esistenza di una nuova associazione potenzialmente causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o una serie di eventi collegati, avversi o benefici, ritenuta sufficientemente probabile da giustificare una verifica”*.

La metodologia per l'identificazione e il processo di gestione del segnale sono stati definiti nel Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012 [Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 20 giugno 2012. REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 520/2012 DELLA COMMISSIONE del 19 giugno 2012] relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo del Consiglio e della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

Da oltre due anni è iniziato un lavoro integrato di analisi delle reazioni avverse presenti in Eudravigilance per l'identificazione precoce di possibili segnali di allarme: ogni Paese europeo deve monitorare le segnalazioni di alcuni farmaci (normalmente quelli in cui è Rapporteur o Corapporteur per i farmaci a registrazione centralizzata o Reference Member State per quelli a registrazione di mutuo riconoscimento). L'esperienza è positiva e permette alle Agenzie nazionali di lavorare in modo sinergico. In Italia, con il coinvolgimento dei Centri regionali di farmacovigilanza,

questa attività è stata ulteriormente suddivisa, permettendo all'AIFA di avere un supporto di conoscenza e di competenza da parte delle strutture regionali.

La Commissione Europea potrà richiedere alle Aziende farmaceutiche di mettere in atto dei piani di gestione dei rischi (RMP) e di eseguire studi post-autorizzativi di sicurezza ed efficacia (PASS e PAES), come parte della autorizzazione alla messa in commercio.

Va sottolineato che la nuova legge dà una base legale a una serie di procedure e azioni da parte dell'EMA e delle Agenzie nazionali, che fino ad ora non esisteva. I Risk Management Plans, benché contemplati nelle linee guida e nell'European Risk Management Strategy (ERMS) con i relativi work programme per il 2005-2007 e per il 2008-2009, non erano previsti nella precedente legislazione, così pure i PASS. Non era quindi legalmente possibile prendere provvedimenti verso le Aziende che non ottemperavano alle richieste delle Agenzie (cosa che avveniva con una certa frequenza).

Un'altra novità, è che la legge dà una base legale all'attività di work sharing. Da anni è iniziato a livello europeo un lavoro comune sugli PSUR (Periodic Safety Update Reports); i principi attivi sono stati divisi tra gli Stati e ogni Agenzia regolatoria conduce la valutazione dello PSUR del principio attivo assegnatole per tutta l'Europa. Naturalmente ogni Paese se lo desidera può eseguire la propria valutazione, e discutere le conclusioni del Paese a cui è stato assegnato il principio attivo. Questo lavoro, per ora limitato agli PSUR, ha un'importanza fondamentale. Prima di tutto perché, sul problema specifico, solo pochi Stati erano in grado di valutare gli PSUR: la grande maggioranza dei Paesi non aveva le forze per fare la valutazione. Ma soprattutto perché questo lavoro di work-sharing è una prefigurazione di come le Agenzie nazionali potrebbero lavorare insieme: con un coordinamento che permetta di evitare che le Agenzie dei ventisette Paesi europei si occupino degli stessi problemi nello stesso momento, come succede attualmente, con un dispendio di forze enorme e senza la possibilità di approfondire l'analisi.

A livello dell'Agenzia Europea dei medicinali, la struttura che doveva dare pareri sulla sicurezza, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) è stato sostituito con un comitato ad hoc, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), con il compito di valutare i problemi di sicurezza dei farmaci e di dare pareri al CHMP

(Committee for Medicinal Products for Human Use). Quest'ultimo comunque rimane responsabile dei pareri alla Commissione Europea sul profilo beneficio-rischio dei farmaci per uso umano. Il finanziamento del PRAC e delle attività di farmacovigilanza dell'EMA avverrà attraverso il pagamento di tariffe da parte delle aziende per le attività di farmacovigilanza, come, per esempio, la valutazione degli PSUR. Le attività del PRAC sono molto maggiori rispetto al vecchio PhVWP, comprendendo i pareri sui Risk Management Plans, sui PASS e sui PAES.

Come previsto dalla nuova legislazione di farmacovigilanza, l'Unione Europea ha introdotto il concetto di "*monitoraggio addizionale*" per alcuni medicinali che, come dice il termine stesso, saranno sottoposti, da parte delle Autorità regolatorie, a una sorveglianza post marketing ancora più attenta rispetto ad altri, in modo da identificare in tempi più rapidi eventuali nuovi rischi, nell'ottica di migliorare le attività di rilevazione dei segnali di sospette reazioni avverse e soprattutto stimolare la partecipazione di pazienti e operatori sanitari nella segnalazione di queste ultime alle autorità competenti. Viene creata una lista a livello europeo di farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Questi medicinali saranno facilmente identificabili perché i loro fogli illustrativi e i riassunti delle caratteristiche del prodotto saranno contrassegnati da un triangolo equilatero nero rovesciato e da un testo esplicativo che invita a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa. L'introduzione del simbolo nero non dovrebbe causare difficoltà sul mercato e nella catena di approvvigionamento poiché le confezioni già in commercio non dovranno essere ritirate ma saranno sostituite gradualmente. Il simbolo consentirà a pazienti e operatori sanitari di identificare facilmente i medicinali che sono sottoposti a monitoraggio addizionale, mentre il testo di accompagnamento li inviterà a segnalare le reazioni avverse mediante gli appositi sistemi nazionali. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato ad aprile 2013 una prima lista di 105 prodotti, individuati dal PRAC e dall'EMA [AIFA. Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Aprile 2012]. Tale lista include medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1° gennaio 2011; medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post-commercializzazione sono limitati; prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o

autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'azienda non può fornire un set esaustivo di dati); medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Uno sforzo viene fatto per aumentare la trasparenza delle decisioni delle strutture dell'EMA: verranno pubblicate le Agende del PRAC, del CHMP e degli altri comitati, verranno pubblicate le minute delle riunioni, verranno pubblicati degli estratti dei Risk Management Plans. L'EMA si doterà di un portale per tutti i farmaci (inizialmente per i farmaci con registrazione centralizzata, poi tutti gli altri) e anche le Agenzie Nazionali dovranno gestire un portale di informazione per i farmaci in uso in quel Paese.

5.2 Il futuro della farmacovigilanza

Nel corso di questi ultimi anni la farmacovigilanza si sta profondamente modificando: dall'ambito di disciplina "*passiva*", che interviene quando si identificano reazioni avverse, sta evolvendo verso una dimensione "*proattiva*", finalizzata all'identificazione, sulla base di tutti i dati disponibili, dei fattori di rischio di ogni farmaco per interventi preventivi, come studi sulla sicurezza post-marketing e interventi educativi verso medici e pazienti.

L'atteggiamento di "*attesa*" dell'evento dannoso viene progressivamente sostituito dall' "*azione*": prevedere o cogliere all'inizio la comparsa di eventi avversi e adottare tempestivamente provvedimenti efficaci a salvaguardia della salute pubblica. Queste attività comportano anche una corretta gestione e comunicazione del rischio agli operatori sanitari e alla popolazione generale attraverso adeguate modalità (schede tecniche dei medicinali aggiornate, Dear Doctor Letter, bollettini di farmacovigilanza, eccetera).

L'evoluzione della farmacovigilanza negli anni è avvenuta sia attraverso un potenziamento quali-quantitativo della segnalazione spontanea, ma soprattutto mediante il coinvolgimento attivo dei professionisti sanitari e dei cittadini/pazienti nel sistema (ad esempio con i Bandi per la ricerca indipendente e i progetti regionali

di farmacovigilanza attiva promossi dall'AIFA), l'affinamento dei metodi di ricerca del segnale e della sua comunicazione agli operatori sanitari, la realizzazione di studi di farmacoutilizzazione e di studi epidemiologici attraverso l'utilizzo di database amministrativi di popolazione.

Per poter svolgere queste funzioni, il sistema di farmacovigilanza necessita del supporto di adeguate informazioni, sia per numerosità che per qualità, in termini di completezza e coerenza. Oltre che dalla segnalazione spontanea, i dati vengono ricavati da differenti fonti, come i case report, la letteratura scientifica, i rapporti periodici di sicurezza delle industrie farmaceutiche sui medicinali di propria commercializzazione (PSUR), gli studi di farmacoepidemiologia ed i progetti di farmacovigilanza attiva.

Il sempre più ampio coinvolgimento degli operatori sanitari in attività strutturate per la rilevazione e il monitoraggio delle ADR, come avviene nell'ambito degli studi di farmacovigilanza attiva, è una delle più efficaci strategie di sviluppo del sistema di farmacovigilanza anche per gli anni futuri.

L'ampliamento delle conoscenze consente infatti di identificare il meccanismo alla base delle ADR, di intervenire con appropriate misure preventive e, nel complesso, di favorire la ricerca specifica nelle aree terapeutiche soggette a maggior criticità, come ad esempio nel settore onco-ematologico.

6 La farmacovigilanza attiva

Numerosi metodi sono stati usati allo scopo di incoraggiare e facilitare le segnalazioni da parte degli operatori sanitari in situazioni specifiche (per esempio negli ambienti ospedalieri), per nuovi farmaci o per periodi di tempo determinati [Strom BL, 2002]. Tali metodi includono segnalazioni on line di eventi avversi e stimolazione sistematica delle segnalazioni di eventi avversi, basata su un metodo pre-definito. Sebbene questi metodi abbiano dimostrato di migliorare la qualità delle segnalazioni, essi non sono privi dei limiti della sorveglianza passiva, specialmente per quanto riguarda la segnalazione selettiva e l'incompletezza dell'informazione.

La farmacovigilanza attiva, contrariamente a quella passiva, cerca di accertare completamente il numero di eventi avversi, attraverso un processo pre-organizzato continuo. Un esempio di farmacovigilanza attiva è il monitoraggio dei pazienti trattati con un particolare farmaco, attraverso un programma di gestione del rischio. Ai pazienti che ricevono il farmaco prescritto, si può chiedere di sottoporsi ad una breve indagine e di dare il consenso per essere successivamente contattati [Mitchell AA et al, 1995]. In generale, è più fattibile recuperare dati completi sulle segnalazioni di un evento avverso individuale, attraverso un sistema di farmacovigilanza attiva piuttosto che attraverso un sistema basato sulla segnalazione spontanea.

6.1 Siti Sentinella

La farmacovigilanza attiva può essere realizzata attraverso la revisione delle cartelle cliniche o intervistando i pazienti e/o i medici in dei siti sentinella, in modo da garantire dei dati completi e accurati sugli eventi avversi riportati da questi siti. I siti selezionati possono fornire informazioni, quali dati provenienti da specifici sottogruppi di pazienti, che non potrebbero essere ottenuti attraverso un sistema di

segnalazione spontanea passivo. Inoltre, l'informazione sull'uso di un farmaco, come ad esempio l'abuso, può essere indirizzato ai siti sentinella selezionati [Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. 1999]. Tra i maggiori limiti dei siti sentinella vi sono i problemi legati al bias di selezione, il numero di pazienti e i costi elevati. La farmacovigilanza attiva con i siti sentinella è più efficiente per quei farmaci usati principalmente negli ambienti istituzionali come, gli ospedali, le case di cura, i centri di emodialisi eccetera. Gli ambienti istituzionali possono avere una maggiore frequenza d'uso per certi prodotti farmaceutici e possono disporre di una struttura da dedicare alle segnalazioni. Inoltre, in certe strutture cliniche, l'identificazione automatica dei valori di laboratorio anormali, può dare origine ad un efficiente sistema di farmacovigilanza attiva. Il monitoraggio intensivo da parte dei siti sentinella può inoltre essere vantaggioso nell'identificazione dei rischi tra i pazienti che assumono farmaci orfani.

6.2 Monitoraggio intensivo (Drug Event Monitoring)

Il Drug Event Monitoring è un metodo di farmacovigilanza attiva, nel quale i pazienti possono essere identificati da dati di prescrizione elettronici o da sistemi automatizzati a disposizione delle assicurazioni sanitarie. Un questionario può quindi essere spedito ad ogni medico prescrittore o ad ogni paziente ad intervalli pre-specificati in modo che si possano ottenere informazioni sugli esiti dell'evento. Nel questionario può essere inclusa l'informazione sui dati anagrafici del paziente, l'indicazione del trattamento, la durata della terapia (inclusi le date d'inizio), il dosaggio, gli eventi clinici e le ragioni della sospensione [Mackay FJ, 1998; Coulter DM, 2000; Mann RD, Andrews EB, 2002]. I limiti del Drug Event Monitoring, che possono nascondere importanti segnali, includono: le basse percentuali di risposta da parte dei medici e dei pazienti e la natura imprecisata della fonte da cui provengono i dati. Inoltre, il mantenimento della privacy del paziente può essere una problema. D'altro canto, possono essere raccolte delle informazioni più

dettagliate sugli eventi avversi provenienti da un ampio numero di medici e di pazienti.

6.3 Registri

Un registro è una lista di pazienti che presentano le stesse caratteristiche. Questa caratteristica può essere una patologia (registro di patologia) o una specifica esposizione (registro di farmaco). Entrambe le tipologie di registro, che differiscono solo per i dati di interesse sui pazienti, possono raccogliere una serie di informazioni usando questionari standardizzati in maniera prospettica.

- I registri di **patologia**, come i registri per le discrasie ematiche, per le reazioni cutanee gravi o per le malformazioni congenite possono aiutare la raccolta di dati sull'esposizione ai farmaci e ad altri fattori associati alla condizione clinica. Un registro di patologia può inoltre essere usato come base per uno studio caso controllo che confronti l'esposizione al farmaco dei casi identificati dal registro e i controlli selezionati sia da pazienti con altre condizioni, presenti nel registro, sia da pazienti non presenti nel registro.
- I registri d'**esposizione ai farmaci**, riportano le popolazioni esposte ai farmaci d'interesse (per esempio registro di pazienti con artrite reumatoide esposti a terapie biologiche) per determinare se un farmaco abbia un impatto speciale su questo gruppo di pazienti. Alcuni registri di esposizione ai farmaci riportano le esposizioni ai farmaci in popolazioni specifiche, quali le donne in gravidanza. I pazienti possono essere seguiti nel tempo ed essere inclusi in uno studio di coorte per raccogliere dati sugli eventi avversi usando questionari standardizzati. Singoli studi di coorte possono misurare l'incidenza, ma, senza un gruppo di confronto, non possono fornire una prova di associazione. Comunque, essi possono essere utili per l'amplificazione del segnale, particolarmente nel caso di eventi rari. Questo tipo di registro può essere veramente prezioso quando si esamini la sicurezza di un farmaco orfano indicato per una specifica condizione.

6.4 Studi osservazionali comparativi

Nell'ambito della farmacovigilanza attiva, i metodi epidemiologici tradizionali sono una componente chiave nella valutazione degli eventi avversi. Vi sono numerosi modelli di studi osservazionali che sono preziosi per la validazione dei segnali provenienti dalle attività di farmacovigilanza. Tra questi modelli, i principali sono [12,15]:

- **Studi cross sectional o di prevalenza (o studi di frequenza).** I dati raccolti su una popolazione di pazienti ad un preciso istante (o intervallo di tempo) senza considerare l'esposizione o lo stato di patologia, costituiscono uno studio cross sectional. Queste tipologie di studi sono principalmente usati allo scopo di raccogliere dati per le indagini o per le analisi ecologiche. Il principale inconveniente degli studi cross sectional consiste nel fatto che la relazione temporale tra l'esposizione e l'esito non può essere direttamente identificata. Questi studi sono meglio usati per esaminare la prevalenza di una malattia ad un singolo istante o per esaminare le tendenze nel tempo, quando possono essere ricavati dati per istanti di tempo sequenziali. Questi studi possono inoltre essere usati per esaminare la semplice associazione tra l'esposizione e l'esito nelle analisi ecologiche. Gli studi cross sectional sono da preferire quando l'esposizione non cambia nel tempo.
- **Studi Caso Controllo.** In uno studio caso controllo, vengono identificati casi di patologia (o di eventi). I controlli, o i pazienti senza la malattia o l'evento di interesse, sono in seguito selezionati dalla popolazione d'origine dalla quale si sono generati i casi. I controlli dovrebbero essere selezionati in maniera tale che la prevalenza dell'esposizione tra gli stessi, rappresenti la prevalenza dell'esposizione nella popolazione d'origine. Lo stato d'esposizione dei due gruppi è poi confrontato usando l'odds ratio, che è una stima del rischio relativo di malattia tra i due gruppi. I pazienti possono essere identificati da un database esistente oppure usando i dati raccolti specificatamente per lo scopo dello studio d'interesse. Se l'informazione sulla sicurezza è cercata all'interno di popolazioni speciali, i casi e i controlli possono essere stratificati a seconda della popolazione

d'interesse (anziani, bambini, donne incinte eccetera). Per gli eventi avversi rari, i database di popolazione più ampi, sono degli utili ed efficienti mezzi capaci di fornire dati necessari sull'esposizione ai farmaci e sugli esiti medici in un periodo di tempo relativamente breve. Gli studi caso controllo sono particolarmente utili quando il fine è indagare se vi è un'associazione tra un farmaco (o farmaci) ed uno specifico evento avverso raro, come pure i fattori di rischio per gli eventi avversi. I fattori di rischio possono includere condizioni quali disfunzione renale ed epatica, questi possono modificare la relazione tra l'esposizione al farmaco e l'evento avverso. In condizioni specifiche uno studio caso-controllo può fornire il tasso d'incidenza assoluto dell'evento. Se vengono individuati tutti i casi di interesse (o una frazione ben definita di essi) nell'area di raccolta ed è nota la frazione dei controlli proveniente dalla popolazione d'origine, si può calcolare un tasso d'incidenza.

- **Studi di Coorte.** In uno studio di coorte, una popolazione a rischio per la patologia (o evento) è seguito nel tempo per l'insorgenza della patologia (o evento). Per ogni paziente è nota l'informazione sullo stato di esposizione in tutto il periodo di follow up. Un paziente potrebbe essere stato esposto ad un farmaco in un determinato momento durante il follow up, ma non in un altro istante di tempo. Dal momento che, è nota l'esposizione della popolazione durante il follow up, è possibile calcolare il tasso d'incidenza. In molti studi di coorte che coinvolgono l'esposizione al farmaco, coorti d'interesse a confronto sono selezionate sulla base dell'uso del farmaco e seguite nel tempo. Gli studi di coorte sono utili quando c'è la necessità di conoscere il tasso d'incidenza di eventi avversi in aggiunta al rischio relativo degli eventi avversi. Eventi avversi multipli possono inoltre essere indagati usando gli stessi dati d'origine in uno studio di coorte. Comunque, può essere difficile reclutare un numero sufficiente di pazienti che siano stati esposti ad un farmaco d'interesse (come un farmaco orfano) o studiare degli eventi molto rari. Come negli studi caso controllo, negli studi di coorte l'identificazione dei pazienti può provenire da grossi database automatizzati o dai dati raccolti manualmente e specificatamente per lo studio. Inoltre, gli studi di coorte possono essere usati per esaminare i problemi della sicurezza in popolazioni speciali (gli anziani, i bambini, pazienti con condizioni co-

morbide, donne incinte) attraverso un sopra campionamento di questi pazienti o stratificando la coorte se esiste un numero sufficiente di pazienti.

6.5 Database automatizzati

Vi sono numerosi database automatizzati disponibili per gli studi farmaco-epidemiologici [Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, 1998]. Questi comprendono database che contengono cartelle cliniche computerizzate. Questi dataset possono includere milioni di pazienti. Quelli che sono stati creati per scopi amministrativi o di rimborso, possono non contenere le informazioni dettagliate e accurate necessarie per alcune ricerche, come le informazioni diagnostiche validate o i dati di laboratorio.

7 MEREAFaPS: uno Studio di Farmacovigilanza Attiva e Farmacoepidemiologia in Pronto Soccorso

7.1 Introduzione

Il Pronto Soccorso rappresenta un osservatorio privilegiato delle ADR sul territorio, tenendo comunque presente che risulta difficile stimare la quantità effettiva delle ADR poiché non tutti i pazienti con reazioni avverse accedono a un PS. Nonostante questo, in Italia, il contributo dei servizi di PS alla segnalazione di ADR risulta ancora piuttosto limitato. A livello nazionale lo studio di maggior rilievo è stato, probabilmente, quello denominato “*Pronto Soccorso and Adverse Drug Event*” (PSADE) effettuato nel 2000, che ha coinvolto 23 Ospedali distribuiti su tutto il territorio italiano. In questo studio le reazioni rilevate erano prevalentemente a carico della cute (51%), seguite dal sistema nervoso (21%) e dal sistema gastrointestinale (14%). I farmaci coinvolti appartenevano soprattutto alla classe degli antibiotici e dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Per incentivare la farmacovigilanza attiva in PS, nel 2006 la Regione Lombardia ha attivato lo studio denominato “*Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ad Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso*” (MEREAFaPS) che ha coinvolto 15 servizi di PS di altrettanti Ospedali lombardi. Nella Regione Lombardia, da Giugno 2006 a Settembre 2008, sono state raccolte 3.997 segnalazioni di ADR, il 17% delle quali gravi (0.25 decesso, 15% ospedalizzazione, 2% ha messo in pericolo la vita del paziente).

Questo studio si è posto in primo luogo l’obiettivo di effettuare un’analisi descrittiva approfondita sull’impatto delle reazioni avverse da farmaci raccolte nei PS aderenti al progetto MEREAFaPS, in maniera tale da ridurre l’entità e l’impatto economico delle ADR.

Questo studio può inoltre aiutare a capire quali siano le strategie migliori da mettere in atto per contribuire a minimizzare l’impatto delle ADR sulla popolazione individuando i principi attivi più coinvolti e il tipo di segnalazioni più frequenti ed

acquisendo una maggiore coscienza sul reale impatto delle ADR nella popolazione italiana.

7.2 Razionale

Dai dati pubblicati a livello nazionale ed internazionale attualmente disponibili emerge una difficoltà oggettiva ad ottenere una segnalazione efficace delle ADR nei servizi di PS. Studi di monitoraggio intensivo in PS possono consentire la raccolta di una grande quantità di informazioni sulla sicurezza dei farmaci.

Queste osservazioni hanno stimolato, su indicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), vari centri ospedalieri di diverse regioni italiane a riunirsi nello Studio di farmacovigilanza attiva MEREAFaPS allo scopo di raccogliere in modo omogeneo e completo le segnalazioni di ADR in PS convogliandole in un unico Database centralizzato nazionale.

La Regione Toscana ha deciso di aderire allo studio attivandolo inizialmente in 5 servizi di PS del proprio territorio (aprile 2010) ed ampliandolo successivamente ad altre 6 unità di emergenza (secondo semestre 2012).

7.3 Obiettivi

Obiettivo primario

Descrizione della frequenza e delle caratteristiche delle ADR riscontrate nell'ambito degli eventi avversi correlati a farmaci che hanno determinato accesso al PS.

Obiettivi secondari

- Sensibilizzazione degli operatori sanitari dei PS alla segnalazione delle ADE.
- Incremento del numero e della qualità delle segnalazioni di ADR.

- Valutazione della percentuale degli eventi considerati evitabili rispetto alle ADR osservate.
- Identificazione di ADR clinicamente rilevanti e loro divulgazione scientifica [Lombardi N et al, 2013; Lenti MC et al, 2014; Lombardi N et al, 2015].

7.4 Disegno dello studio

7.4.1 Tipo di studio

Studio di coorte, prospettico-osservazionale, non interventistico, no profit.

7.4.2 Centri partecipanti

Di seguito sono riportate due tabelle con l'elenco delle Unità di PS partecipanti allo Studio MEREAFaPS in Italia (**Tabella 1**) ed in Toscana (**Tabella 2**).

Tabella 1: Unità di PS partecipanti allo Studio MEREAFaPS in Italia

1.	A.O. Bolognini di Seriate - Bolognini di Seriate
2.	A.O. Bolognini di Seriate - Ospedale di Lovere Capitanio Gerosa
3.	A.O. Bolognini di Seriate - Pesenti Fenaroli di Alzano
4.	A.O. Bolognini di Seriate - San Biagio di Clusone
5.	A.O. Carlo Poma Mantova - P.S. Mantova
6.	A.O. Carlo Poma Mantova - P.S. Pieve
7.	A.O. Fatebenefratelli - P.S. Fatebenefratelli
8.	A.O. Garbagnate
9.	A.O. Lecco - P.S. Lecco
10.	A.O. Melegnano
11.	A.O. Meyer Firenze
12.	A.O. Niguarda Ca' Granda
13.	A.O. Ospedali civili di Brescia - P.S. Brescia
14.	A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo
15.	A.O. Pavia - P.S. Mede
16.	A.O. Pavia - P.S. Mortara
17.	A.O. Pavia - P.S. Stradella
18.	A.O. Pavia - P.S. Varzi
19.	A.O. Pavia - P.S. Vigevano
20.	A.O. Pavia - P.S. Voghera

21. A.O. Rummo - Benevento
22. A.O. S.Antonio Abate di Gallarate
23. A.O. S.G. Moscati - Avellino
24. A.O. Sacco Milano
25. A.O. San Carlo Borromeo
26. A.O. San Gerardo Monza
27. A.O. SANTA MARIA NUOVA (Reggio Emilia)
28. A.O. Treviglio
29. A.O. Universitaria di Bologna S.Orsola-Malpighi
30. A.O. Universitaria Senese
31. A.O. Valtellina e Valchiavenna - P.S. Sondrio
32. A.O.Ist.Osp. di Cremona - P.S. Cremona
33. A.O.Ist.Osp. di Cremona - P.S. Oglio Po
34. A.O.U. PARMA
35. A.O.U. Pisana (Ospedale di Pisa)
36. A.U.S.L. Bologna
37. A.U.S.L. FORLI'
38. A.U.S.L. Modena Dipartimento Farmaceutico
39. AO OO.RR SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA
40. AOU Ospedali Riuniti di Ancona - Presidio Salesi
41. AOU Ospedali Riuniti di Ancona - Umberto I
42. ASL 5 di Pisa (Ospedale Lotti Pontedera)
43. AZ. USL n° 4 Prato
44. Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara
45. Borgo San Lorenzo
46. Centro Regionale di Farmacovigilanza III livello - Regione Toscana
47. Centro Traumatologico Ortopedico - Torino - Adelaide
48. IRCCS Policlinico San Matteo Pavia
49. IRCCS S. Raffaele
50. Osp. Regina Montis Regalis - Mondovì (CN) - CN1
51. Osp. Agnelli - Pinerolo - ASL To3
52. Osp. Cardinal Massaia - Asti - ASL AT
53. Osp. Castelli - Verbania - ASL VCO
54. Osp. Degli Infermi - Biella - ASL BI
55. Osp. Infantile Regina Margherita - Torino - S.Anna
56. Osp. Maggiore della Carità - Novara
57. Osp. Maria Vittoria - Torino - TO2
58. Osp. Martini - Torino - ASL To1
59. Osp. Mauriziano Umberto I - Torino - Mauriziano
60. Osp. S. Croce - Moncalieri (TO) - TO5
61. Osp. S. Giovanni Bosco - Torino - TO2
62. Osp. S. Lorenzo - Carmagnola (TO) - TO5
63. Osp. S. Luigi - Orbassano (TO) - Orbassano
64. Osp. S. Spirito - Casale M.to (AL) - ASL AL
65. Osp. S.Croce e Carle - Cuneo - AO CUNEO
66. Osp. San Biagio - Domodossola - ASL VCO
67. Osp. San Giovanni Battista - Torino - AOU S.G.BATT.
68. Osp. San lazzaro - Alba (CN) - CN2
69. Osp. SS. Annunziata - Savigliano (CN) - CN1
70. Osp. SS. Antonio e Margherita - Tortona (AL) - ASL AL
71. Osp. SS. Trinità Borgogomanero ASL NO
72. Osp. SS.Antonio/Biagio e C.Arrigo - Alessandria

73. Ospedale Civile - Ivrea (TO) - TO4
74. Ospedale Civile - Saluzzo (CN) - CN1
75. Ospedale del Delta - ASL FE
76. Ospedale di Camerino
77. Ospedale di Civitanova Marche
78. Ospedale Maggiore - Chieri (TO) - TO5
79. Ospedale nuovo San Giovanni di Dio
80. Ospedale Poveri Infermi - Ceva (CN) - CN1
81. Ospedale Santa Maria Annunziata
82. Ospedale Santa Maria Nuova
83. P.O. Santa Maria Loreto Nuovo
84. Presidio Ospedaliero di Chivasso
85. Presidio Vercelli - ASL VC
86. Sant'Anna di Como - P.S. Cantù
87. Sant'Anna di Como - P.S. Como
88. Sant'Anna di Como - P.S. Menaggio
89. Senigallia
90. Serristori
91. U.O. Farmaceutica Territoriale ASL 4 Teramo - Presidio Giulianova
92. U.O. Farmaceutica Territoriale ASL 4 Teramo - Presidio Val Vibrata
93. U.O. Farmaceutica Territoriale ASL 4 Teramo - Presidio Teramo
94. U.O.C. Farmacia Territoriale (Piacenza)

Tabella 2: Unità di PS partecipanti allo Studio MEREAFaPS in Toscana

1. Centro Reg. FV III livello
2. A.O. Universitaria Senese
3. A.O.U. Meyer Firenze
4. AZ. USL n° 4 Prato
5. Borgo San Lorenzo - ASF 10 Firenze
6. Osp. Lotti Pontedera - Pisa
7. Ospedale di Pisa
8. Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio - ASF 10 Firenze
9. Ospedale Santa Maria Annunziata - ASF 10 Firenze
10. Santa Maria Nuova - ASF 10 Firenze
11. Serristori - ASF 10 Firenze

7.4.3 End-Points

Endpoints primari

- Numero di ADR registrate in PS per numero di accessi/anno.
- Numero di ADR gravi registrate in PS per numero di accessi/anno.

Endpoints secondari

- Numero di segnalazioni provenienti dalle U.O. di PS partecipanti allo studio nel periodo di osservazione in confronto al periodo antecedente all'inizio del monitoraggio.
- Numero di segnalazioni totali raccolte in Italia con l'inizio del progetto in confronto al periodo precedente.
- Numero di ADR registrate in PS per numero di accessi/anno classificate per Organo e Sistema in base alla codifica MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).
- Numero di ADR registrate classificate come sicuramente evitabili, probabilmente evitabili e non evitabili valutate sulla base di un algoritmo standardizzato (**Allegato 3**) [Schumock GT, Thornton JP, 1992].
- Numero di ADE che hanno determinato accesso ai PS in Italia.

7.4.4 Fase iniziale

In Toscana, sono state arruolate 7 Aziende ospedaliere per un totale di 11 Unità di PS, con una copertura stimata di oltre il 20% della popolazione regionale (corrispondente nel 2012 a 3.667.780 soggetti, secondo l'ISTAT).

Nel giugno 2009 e nel maggio 2012 lo studio è stato rifinanziato con un ulteriore ampliamento delle Aziende ospedaliere arruolate su tutto il territorio nazionale, il cui numero si attesta attualmente a 94 Unità di PS partecipanti (Tabella 1).

L'individuazione di eventuali ADR è stata condotta direttamente nei PS da personale sanitario appositamente formato, in collaborazione con i medici del dipartimento stesso. Sono stati presi in considerazione solo gli ADE con ragionevole sospetto di causalità tra evento e farmaco (cioè le ADR).

Per garantire l'uniformità delle segnalazioni e una raccolta comune e completa di informazioni, è stata utilizzata una scheda di reporting (**Allegato 2**) appositamente studiata e creata per lo Studio MEREAFaPS e la cui compilazione è stata affidata a specifici operatori sanitari qualificati (medico, farmacista, infermiere o altre figure

professionali in ambito medico-sanitario). In questa scheda “*ad hoc*” sono riportati come campi obbligatori i dati anagrafici del paziente e la data di insorgenza dell’evento avverso, che riveste notevole importanza per effettuare una corretta valutazione del nesso temporale tra assunzione del farmaco sospetto e insorgenza della reazione segnalata. Vengono riportati obbligatoriamente anche dosaggio, intervallo di somministrazione, indicazioni d’uso del farmaco sospetto e conseguenze dell’evento avverso sul paziente; devono essere infine segnalate possibili cause patogenetiche alternative all’ipotesi iatrogena.

Gli operatori sono stati istruiti al fine di effettuare una corretta valutazione della diagnosi fornita dal medico del PS basandosi su tutti questi elementi e sull’esistenza di possibili interazioni tra farmaci. Per tutti i casi classificati come gravi è stato inoltre effettuato un follow-up.

In un secondo passaggio, tutte le schede di segnalazione compilate dal monitor di farmacovigilanza (e validate dal medico referente di PS) sono state inserite in un apposito database per permettere l’analisi descrittiva e statistica delle ADR osservate.

Durante le operazioni di data-entry tutti i farmaci sono stati classificati mediante ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) Code. Le diagnosi di PS e tutti gli eventi clinici sono stati registrati, dal giugno 2006 al maggio 2009, mediante codifica ICD-9 (International Classification Of Disease 9th Version), mentre a partire dal giugno 2009 si è passati alla codifica mediante MedDRA [Brown EG, 2003] anche per allinearsi alle procedure sia della Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA che di Vigibase (database dell’OMS) ed Eudravigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance).

Tutte le fasi dello studio sono state svolte in ottemperanza al Decreto Legislativo n.196/2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali) attualmente in vigore in Italia e dopo aver ottenuto il parere favorevole di ogni Comitato Etico competente.

7.4.5 Fase di raccolta dei dati

Per questa tesi sono stati analizzati i dati raccolti nell'ambito del progetto MEREAFaPS da aprile 2012 a settembre 2014 (periodo nel quale ho svolto il mio dottorato di ricerca in farmacologia).

Sono stati inclusi nelle analisi tutti i farmaci utilizzati sotto prescrizione medica, i farmaci utilizzati senza prescrizione medica e i vaccini. Non sono invece stati presi in considerazione prodotti farmaceutici utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche in corso o che non avevano ancora ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dalle autorità competenti.

Per tutti i farmaci sospetti sono stati obbligatoriamente segnalati nome del farmaco (Nome Commerciale oppure, ove non possibile, il principio attivo), dose, posologia, indicazione terapeutica e durata dell'esposizione farmacologica.

Una sezione speciale è stata riservata per segnalare un eventuale uso concomitante di prodotti erboristici, fitoterapici, integratori alimentari o prodotti omeopatici. Anche l'eventuale assunzione di alcolici, fumo o sostanze illecite da parte del paziente sono state segnalate sulla scheda "ad hoc" al fine di consentire una migliore analisi del nesso di causalità.

Infine gli eventi avversi in cui non è stato riscontrato alcun ragionevole nesso temporale con un farmaco non sono stati considerati [Capuano A et al, 2009].

Per tutte le segnalazioni effettuate sono state inoltre riportate le conseguenze dell'evento avverso (per esempio ospedalizzazione, pericolo di vita, decesso, anomalie congenite/patologie a carico del neonato, nessuna conseguenza) nonché l'esito (per esempio miglioramento, risoluzione completa, invalidità permanente, decesso, esito non noto). Particolare attenzione è stata posta ai casi di decesso con ulteriori follow-up conoscitivi per accertare le cause di morte del paziente.

Si è deciso di considerare come gravi tutte le reazioni che hanno comportato un'ospedalizzazione, cioè un periodo di osservazione di almeno 4 ore (a partire dalla prima visita di PS e non dall'assegnazione del triage) e che abbiano determinato almeno una somministrazione farmacologica per via parenterale.

7.4.6 Fase di analisi delle schede

Le ADR sono state classificate in base alle caratteristiche anagrafiche dei pazienti e al tipo di evento clinico descritto. Tutti i prodotti farmaceutici segnalati sono stati analizzati e raggruppati per principio attivo (PA) omettendone il nome commerciale. Tutti gli eventi clinici e i tipi di ADR, le diagnosi e i sintomi sono stati invece analizzati e raggruppati per SOC (System Organ Class) e PT (Preferred Term).

Ciascun ADE è stato valutato e classificato in base alla relazione di causalità esistente con il farmaco sospetto.

La relazione di causalità è stata determinata per mezzo dell'algoritmo di Naranjo [Naranjo CA et al, 1981]. Questo algoritmo (più esattamente scala di valutazione) è costituito da una serie di quesiti con punteggio definito per ogni risposta. Il valore ottenuto dalla somma dei punteggi delle singole risposte è associato ad uno dei seguenti giudizi di causalità per l'ADR: certa, probabile, possibile o dubbia (**Allegato 1**).

In questo studio ciascun giudizio è stato definito come segue:

- **ADR certa:** evento clinico che si manifesta con una relazione temporale plausibile in relazione alla somministrazione di un farmaco e che non può essere attribuito a condizioni concomitanti o ad altri farmaci;
- **ADR probabile:** evento clinico che insorge con una relazione temporale accettabile in relazione alla somministrazione di un farmaco che probabilmente non può essere attribuito a condizioni concomitanti o ad altri farmaci;
- **ADR possibile:** evento clinico che insorge con una relazione temporale accettabile in relazione alla somministrazione di un farmaco, ma che potrebbe essere attribuito anche a condizioni concomitanti o ad altri farmaci;
- **ADR dubbia:** evento clinico che non può essere attribuito ad un farmaco a causa di informazioni incomplete o contraddittorie.

Le ADR sono state inoltre valutate come gravi quando hanno determinato decesso, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, invalidità grave o

permanente, pericolo di vita del paziente, anomalie congenite/deficit nel neonato. In tutte le altre situazioni, i casi sono stati valutati come non gravi.

Alla fine dei processi di inserimento della segnalazione nell'apposito database ogni report è stato classificato come potenzialmente evitabile o non evitabile in base alla valutazione della presenza di eventuali errori di prescrizione (per esempio di dosaggio, posologia e indicazione terapeutica, specie in relazione all'età e alla storia medica del paziente) oppure errori di somministrazione o di assunzione da parte del paziente.

Questa classificazione è stata possibile attraverso l'applicazione di un algoritmo standardizzato (**Allegato 3**) per mezzo del quale le ADR sono state classificate come: sicuramente evitabili, probabilmente evitabili e non evitabili. L'algoritmo è costituito da due sezioni: A e B con diverse domande per ciascuna sezione; rispondere "SI" ad almeno una delle domande riportate nella sezione A classifica la ADR come sicuramente evitabile; rispondere "SI" ad almeno una domanda della sezione B classifica la ADR come probabilmente evitabile; se tutte le risposte risultano negative l'ADR viene considerata non evitabile [Schumock GT, Thornton JP, 1992].

7.4.7 Archiviazione dei dati

I dati raccolti attraverso la scheda "ad hoc" (**Allegato 2**) sono stati inseriti nel database elettronico della Regione Lombardia.

I dati, in formato "xml", sono stati quindi trasmessi al responsabile per la Farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria nella quale si svolge lo studio, e questi ha provveduto ad inserirli nel database nazionale dell'AIFA secondo la normativa (Decreto Legislativo n. 219/2006 TITOLO IX, Farmacovigilanza).

I dati in formato elettronico sono stati archiviati in un computer dedicato e protetto da password, situato presso la U.O. Farmacia AOUP (Gruppo di Ricerca Coordinatore per la regione Toscana) fino al raggiungimento delle finalità dello studio.

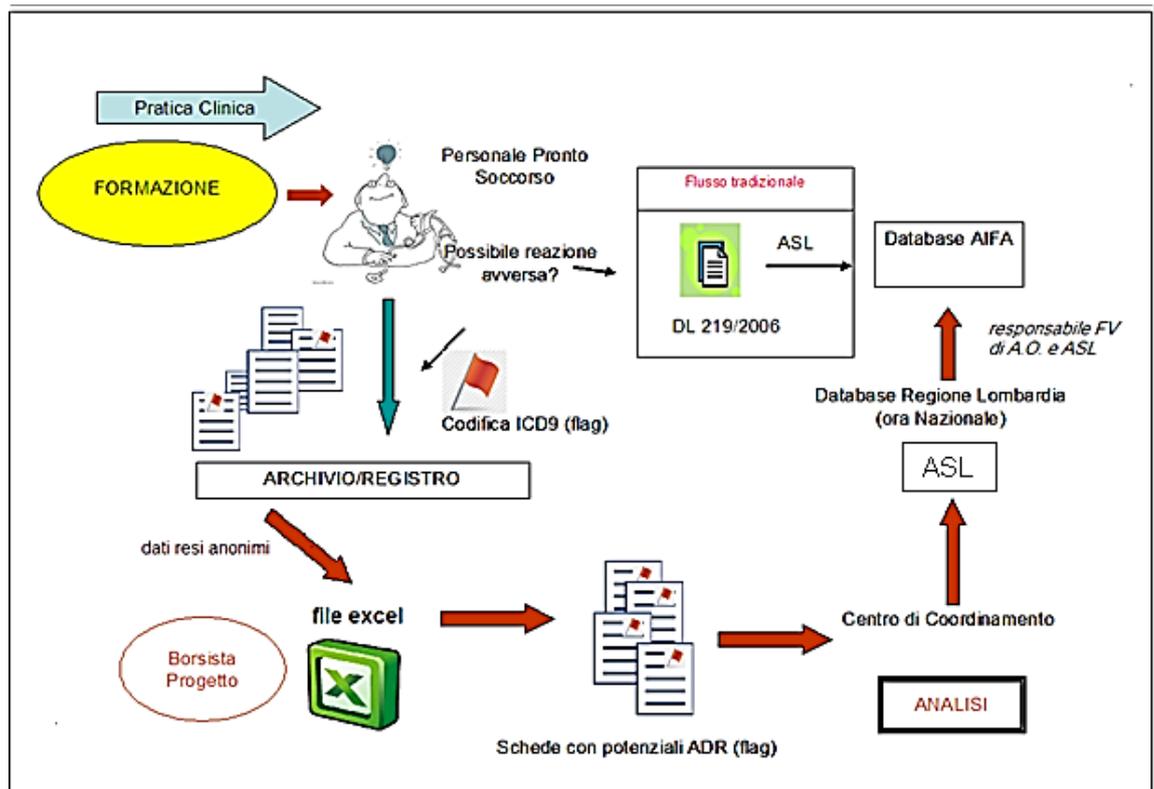
7.4.8 Analisi dei dati raccolti

Lo studio ha previsto analisi mensili dei dati raccolti, effettuate dai Centri di coordinamento regionali. Per la Toscana tali analisi sono state effettuate dal Gruppo di Ricerca diretto dal Professor Corrado Blandizzi, del Centro Interdipartimentale di Ricerche di Farmacologia Clinica e Terapia Sperimentale dell'Università degli Studi di Pisa in collaborazione con il nostro e gli altri centri regionali partecipanti allo studio. L'analisi del dato nazionale, invece, operata a fine ottobre 2014, è stata effettuata dal Gruppo di coordinamento nazionale diretto dal Professor Giuseppe Vighi (Ospedale Niguarda Ca' Granda, Università degli Studi di Milano) in collaborazione con i gruppi di coordinamento regionali.

I dati raccolti sono stati analizzati ed organizzati in forma di tassi o percentuali, e rappresentati in forma descrittiva come tabelle o grafici.

La Figura 1 mostra una flowchart relativa al flusso delle informazioni tra le U.O. coinvolte nello Studio MEREAFaPS.

Figura 1: Flowchart relativa al flusso delle informazioni tra le U.O. coinvolte nello Studio MEREAFaPS.



Descrizione Il personale del PS, opportunamente formato, nel momento in cui sospetta una ADR evidenzia l'evento con una codifica ICD9 (flag) nell'archivio del reparto. I dati relativi agli accessi saranno scaricati mensilmente in un file Excel, resi anonimi e trasmessi al borsista del progetto il quale provvederà ad individuare i casi con la codifica di interesse (flag) e a trasferirli nella scheda di segnalazione. Nei Centri di coordinamento le schede saranno quindi analizzate e poi inserite nel database predisposto per lo studio MEREAFaPS dalla Regione Lombardia. Sotto la supervisione del Responsabile di Farmacovigilanza per l'ASL competente, le segnalazioni di reazione avversa saranno inserite nel database nazionale dell'AIFA, seguendo il flusso descritto nella normativa (DL 219/2006).

7.5 Inizio e durata dello studio

La raccolta dei dati è iniziata dopo aver ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico competente. In Toscana il progetto ha avuto una durata triennale (da Gennaio 2012 a Dicembre 2014) con la possibilità di un ulteriore prolungamento di tre anni (studio attualmente “on-going”).

7.6 Criteri di inclusione/esclusione

Lo studio ha un disegno osservazionale non interventistico e non prevede criteri di inclusione diversi dall’accesso al PS. Sono stati raccolti tutti i dati dei pazienti ai quali è stato attribuito un codice ICD-9, identificativo di sospetta ADR, secondo il giudizio del medico che ha osservato il caso in PS, senza distinzione di sesso, età o razza.

7.7 Procedure per la tutela della Privacy

Nonostante la natura prospettica dello studio richieda la raccolta del consenso informato (Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci del 20 marzo 2008 - Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31.03.2008), lo studio non ha previsto la sottoscrizione di un consenso informato.

L’esonero dalla raccolta del Consenso Informato è stata necessaria per le seguenti motivazioni:

1. sono stati stimati nel solo mese di Gennaio 2010 circa 6000 accessi al Pronto Soccorso dell’AOUP. Sulla base di questa stima l’impegno necessario per la raccolta dei consensi informati in tutti gli ospedali partecipanti allo studio per tre anni risultava logisticamente incompatibile con lo svolgimento dello studio stesso;

2. in ragione della particolare attività del Pronto Soccorso, spesso di natura urgente, la raccolta di un consenso informato non è compatibile con la possibilità di garantire lo svolgimento della normale pratica clinica senza interferenze.

E' importante sottolineare che studi di natura analogia (monitoraggio intensivo prospettico delle reazioni avverse in Pronto Soccorso) sono stati pubblicati in letteratura e che in questi studi non è stata descritta la raccolta del Consenso Informato dei pazienti [Budnitz DS et al, 2006].

Misure particolari sono comunque state adottate al fine di garantire la tutela dei dati dei pazienti a fronte dell'impossibilità di prevedere la raccolta di un Consenso Informato.

Il Decreto Legislativo 196/03 *“Codice in materia di protezione dei dati personali”* costituisce trattamento dei dati *“qualunque operazione svolta anche con l'ausilio di mezzi elettronici o automatizzati, concernenti la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la conservazione, l'elaborazione, la modificazione, la selezione, l'estrazione, il raffronto, l'utilizzo, l'interconnessione, il blocco, la comunicazione, la diffusione, la cancellazione e la distribuzione dei dati”*.

Per garantire l'anonimato dei pazienti il personale coinvolto nello studio ha ricevuto i dati in maniera *“retrospettiva”*, dopo che questi sono stati resi anonimi dal personale del Pronto Soccorso. Solo il personale del Pronto Soccorso, normalmente autorizzato all'accesso ai dati anagrafici, ha potuto avere accesso all'identità dei pazienti, garantendone l'anonimato. L'acquisizione retrospettiva dei dati ha reso impossibile un contatto diretto tra i pazienti e il personale coinvolto nello studio. I pazienti non sono stati intervistati personalmente in nessun momento durante la raccolta dei dati. Il personale coinvolto nello studio ha ricevuto comunque un'autorizzazione scritta dal Direttore dell' U.O. PS di riferimento per l'accesso ai dati trasmessi in forma anonima per il periodo coperto dallo studio e per le finalità previste dal protocollo.

8 Risultati

Per questa tesi di dottorato sono state analizzate 29.648 segnalazioni di ADR in Pronto Soccorso, raccolte nell'ambito dello Studio MEREAFaPS a partire da aprile 2012 fino al 30 settembre 2014. Questi risultati derivano dalla valutazione delle cartelle cliniche di PS effettuata presso 94 unità operative partecipanti allo studio distribuite sull'intero territorio nazionale (**Tabella 3**).

Tabella 3: Segnalazioni di ADR (Tot. + Gravi) analizzate a livello Nazionale (Aprile 2012 - Settembre 2014)

ITALIA PER CENTRO	Totale		Gravità			
	N	%	N gravi	%c	N non gravi	%c
1. A.O. San Carlo Borromeo	3854	13,00	2245	18,41	1609	9,22
2. A.O. Niguarda Ca' Granda	1911	6,45	915	7,50	996	5,71
3. A.O. Ospedali civili di Brescia - P.S. Brescia	1867	6,30	634	5,20	1233	7,07
4. Centro Regionale di Farmacovigilanza III livello - Regione Toscana	1494	5,04	477	3,91	1017	5,83
5. A.O. Bolognini di Seriate - Bolognini di Seriate	1047	3,53	418	3,43	629	3,60
6. A.O. Fatebenefratelli - P.S. Fatebenefratelli	901	3,04	542	4,44	359	2,06
7. A.O. Bolognini di Seriate - Pesenti Fenaroli di Alzano	769	2,59	278	2,28	491	2,81
8. IRCCS Policlinico San Matteo Pavia	760	2,56	340	2,79	420	2,41
9. A.U.S.L. Modena Dipartimento Farmaceutico	715	2,41	495	4,06	220	1,26
10. A.O.U. Pisana (Ospedale di Pisa)	703	2,37	304	2,49	399	2,29
11. ASL 5 di Pisa (Ospedale Lotti Pontedera)	692	2,33	277	2,27	415	2,38
12. Osp.SS.Antonio/Biagio e C.Arrigo - Alessandria	656	2,21	219	1,80	437	2,50
13. A.O. San Gerardo Monza	613	2,07	61	0,50	552	3,16
14. Osp. SS. Trinità Borgogomanero ASL NO	578	1,95	271	2,22	307	1,76
15. Ospedale Santa Maria Annunziata	570	1,92	205	1,68	365	2,09
16. A.O.Ist.Osp. di Cremona - P.S. Cremona	536	1,81	238	1,95	298	1,71
17. Osp. San Giovanni Battista - Torino - AOU S.G.BATT.	447	1,51	113	0,93	334	1,91
18. A.O. Bolognini di Seriate - San Biagio di Clusone	446	1,50	136	1,12	310	1,78
19. A.O. Garbagnate	446	1,50	162	1,33	284	1,63
20. Osp. Cardinal Massaia - Asti - ASL AT	406	1,37	61	0,50	345	1,98
21. Ospedale nuovo San Giovanni di Dio	371	1,25	111	0,91	260	1,49
22. A.O. Carlo Poma Mantova - P.S. Mantova	368	1,24	160	1,31	208	1,19
23. A.O. Treviglio	367	1,24	20	0,16	347	1,99
24. A.O. Sacco Milano	361	1,22	140	1,15	221	1,27
25. IRCCS S. Raffaele	333	1,12	165	1,35	168	0,96
26. AZ. USL n° 4 Prato	333	1,12	62	0,51	271	1,55
27. A.O. S.G. Moscati - Avellino	331	1,12	167	1,37	164	0,94
28. Ospedale Santa Maria Nuova	303	1,02	108	0,89	195	1,12
29. A.O.U. PARMA	302	1,02	153	1,25	149	0,85

30.	A.O. Universitaria Senese	299	1,01	84	0,69	215	1,23
31.	Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara	293	0,99	166	1,36	127	0,73
32.	Osp. S.Croce e Carle - Cuneo - AO CUNEO	287	0,97	86	0,71	201	1,15
33.	Osp. Infantile Regina Margherita - Torino - S.Anna	281	0,95	57	0,47	224	1,28
34.	A.O. Bolognini di Seriate - Ospedale di Lovere Capitano Gerosa	275	0,93	91	0,75	184	1,05
35.	A.O. Lecco - P.S. Lecco	256	0,86	98	0,80	158	0,91
36.	A.O. Melegnano	243	0,82	41	0,34	202	1,16
37.	Presidio Vercelli - ASL VC	243	0,82	153	1,25	90	0,52
38.	A.O. Universitaria di Bologna S.Orsola-Malpighi	235	0,79	137	1,12	98	0,56
39.	A.U.S.L. Bologna	227	0,77	113	0,93	114	0,65
40.	A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo	217	0,73	58	0,48	159	0,91
41.	A.O. Rummo - Benevento	216	0,73	85	0,70	131	0,75
42.	Osp. Degli Infermi - Biella - ASL BI	215	0,73	97	0,80	118	0,68
43.	AO OO.RR SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA	211	0,71	128	1,05	83	0,48
44.	Serristori	210	0,71	54	0,44	156	0,89
45.	Borgo San Lorenzo	200	0,67	60	0,49	140	0,80
46.	Sant'Anna di Como - P.S. Cantù	178	0,60	65	0,53	113	0,65
47.	P.O. Santa Maria Loreto Nuovo	174	0,59	53	0,43	121	0,69
48.	Osp. S. Spirito - Casale M.to (AL) - ASL AL	169	0,57	58	0,48	111	0,64
49.	A.O. SANTA MARIA NUOVA (Reggio Emilia)	156	0,53	22	0,18	134	0,77
50.	Osp. Maggiore della Carità - Novara	153	0,52	56	0,46	97	0,56
51.	Ospedale Civile - Ivrea (TO) - TO4	140	0,47	82	0,67	58	0,33
52.	A.O. Valtellina e Valchiavenna - P.S. Sondrio	138	0,47	31	0,25	107	0,61
53.	A.O. Meyer Firenze	133	0,45	53	0,43	80	0,46
54.	Osp. San Iazaro - Alba (CN) - CN2	125	0,42	17	0,14	108	0,62
55.	Osp. SS. Antonio e Margherita - Tortona (AL) - ASL AL	116	0,39	43	0,35	73	0,42
56.	Osp. Regina Montis Regalis - Mondovì (CN) - CN1	112	0,38	37	0,30	75	0,43
57.	A.O. S.Antonio Abate di Gallarate	110	0,37	31	0,25	79	0,45
58.	Osp. S. Giovanni Bosco - Torino - TO2	108	0,36	55	0,45	53	0,30
59.	Osp. Maria Vittoria - Torino - TO2	106	0,36	67	0,55	39	0,22
60.	Osp. Maurizio Umberto I - Torino - Maurizioano	104	0,35	48	0,39	56	0,32
61.	Sant'Anna di Como - P.S. Como	89	0,30	42	0,34	47	0,27
62.	Osp. Castelli - Verbania - ASL VCO	88	0,30	28	0,23	60	0,34
63.	Centro Traumatologico Ortopedico - Torino - Adelaide	79	0,27	36	0,30	43	0,25
64.	Osp. Martini - Torino - ASL To1	77	0,26	25	0,20	52	0,30
65.	U.O.C. Farmacia Territoriale (Piacenza)	72	0,24	60	0,49	12	0,07
66.	Osp. S. Lorenzo - Carmagnola (TO) - TO5	71	0,24	28	0,23	43	0,25
67.	Ospedale Poveri Infermi - Ceva (CN) - CN1	65	0,22	12	0,10	53	0,30
68.	A.U.S.L. FORLÌ'	61	0,21	54	0,44	7	0,04
69.	U.O. Farmaceutica Territoriale ASL 4 Teramo - Presidio Teramo	57	0,19	23	0,19	34	0,19
70.	U.O. Farmaceutica Territoriale ASL 4 Teramo - Presidio Giulianova	53	0,18	5	0,04	48	0,28
71.	A.O. Pavia - P.S. Voghera	53	0,18	17	0,14	36	0,21
72.	AOU Ospedali Riuniti di Ancona - Umberto I	50	0,17	21	0,17	29	0,17
73.	Sant'Anna di Como - P.S. Menaggio	50	0,17	22	0,18	28	0,16
74.	ospedale di Camerino	46	0,16	21	0,17	25	0,14
75.	A.O.Ist.Osp. di Cremona - P.S. Oglio Po	40	0,13	3	0,02	37	0,21
76.	Ospedale Civile - Saluzzo (CN) - CN1	39	0,13	8	0,07	31	0,18
77.	Osp. SS. Annunziata - Savigliano (CN) - CN1	33	0,11	14	0,11	19	0,11
78.	A.O. Pavia - P.S. Vigevano	31	0,10	6	0,05	25	0,14

79. Osp. S. Croce - Moncalieri (TO) - TO5	29	0,10	16	0,13	13	0,07
80. AOU Ospedali Riuniti di Ancona - Presidio Salesi	29	0,10	3	0,02	26	0,15
81. Osp. S. Luigi - Orbassano (TO) - Orbassano	28	0,09	16	0,13	12	0,07
82. Ospedale Maggiore - Chieri (TO) - TO5	18	0,06	6	0,05	12	0,07
83. Osp. San Biagio - Domodossola - ASL VCO	18	0,06	7	0,06	11	0,06
84. A.O. Carlo Poma Mantova - P.S. Pieve	16	0,05	4	0,03	12	0,07
85. Senigallia	12	0,04	5	0,04	7	0,04
86. U.O. Farmaceutica Territoriale ASL 4 Teramo - Presidio Val Vibrata	9	0,03	6	0,05	3	0,02
87. Osp. Agnelli - Pinerolo - ASL To3	7	0,02	4	0,03	3	0,02
88. A.O. Pavia - P.S. Stradella	5	0,02	0	-	5	0,03
89. Presidio Ospedaliero di Chivasso	4	0,01	1	0,01	3	0,02
90. A.O. Pavia - P.S. Varzi	3	0,01	0	-	3	0,02
91. A.O. Pavia - P.S. Mede	2	0,01	0	-	2	0,01
92. A.O. Pavia - P.S. Mortara	2	0,01	0	-	2	0,01
93. Ospedale di Civitanova Marche	1	0,00	1	0,01	0	-
94. Ospedale del Delta - ASL FE	1	0,00	0	-	1	0,01
TOTALE ITALIA	29648	100,00	12197	100,00	17451	100,00

Durante i tre anni del mio dottorato di ricerca in farmacologia, ho partecipato allo Studio MEREAFaPS collaborando con i medici e gli infermieri delle unità operative di PS dell'Azienda Sanitaria Locale ASL 4 di Prato, dell'A.O.U Meyer di Firenze (PS pediatrico) e dei dipartimenti di emergenza-accettazione DEA dell'Azienda Sanitaria di Firenze ASF 10 (Osp. Santa Maria Nuova, Osp. Nuovo San Giovanni di Dio, Osp. Santa Maria Annunziata, Osp. di Borgo San Lorenzo ed Osp. Serristori) (Tabella 4).

Tabella 4: Segnalazione di ADR (Tot. + Gravi) analizzate in Toscana (Aprile 2012 - Settembre 2014)

TOSCANA PER CENTRO	Totale		Gravità			
	N	%	N gravi	%c	N non gravi	%c
1. Centro Regionale di Farmacovigilanza III livello	1494	28,15	477	26,57	1017	28,95
2. Ospedale di Pisa	703	13,24	304	16,94	399	11,36
3. Osp. Lotti Pontedera	692	13,04	277	15,43	415	11,81
4. Ospedale Santa Maria Annunziata	570	10,74	205	11,42	365	10,39
5. Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio	371	6,99	111	6,18	260	7,40
6. AZ. USL n° 4 Prato	333	6,27	62	3,45	271	7,71
7. Santa Maria Nuova	303	5,71	108	6,02	195	5,55
8. A.O. Universitaria Senese	299	5,63	84	4,68	215	6,12
9. Serristori	210	3,96	54	3,01	156	4,44
10. Borgo San Lorenzo	200	3,77	60	3,34	140	3,99
11. A.O. Meyer Firenze	133	2,51	53	2,95	80	2,28
TOTALE TOSCANA	5308	100	1795	100,00	3513	100,00

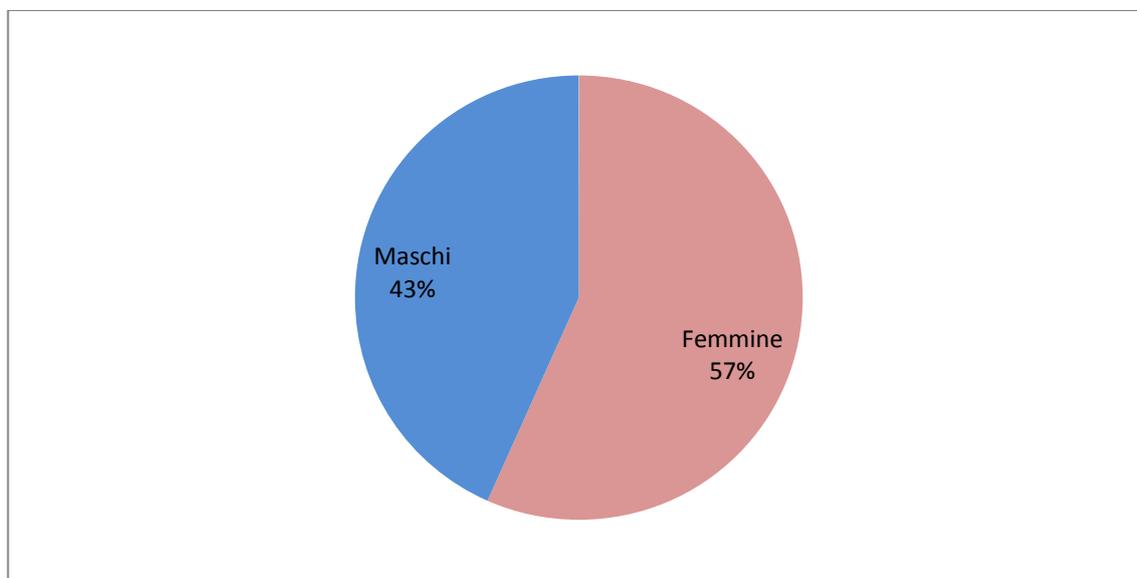
Dall'analisi dei dati risulta che 17.451 reazioni su 29.648 totali sono state classificate come non gravi (58,86%), mentre le rimanenti 12.197 sono state catalogate come gravi (41,14%); inoltre, la maggioranza delle segnalazioni osservate, 16.805 (56,68%), sono state a carico di individui di sesso femminile (**Tabella 5**).

Tabella 5: Frequenza delle ADR (Tot. + Gravi) stratificata per Sesso

Sesso	Totale		Gravità	
	N	%c	N gravi	% c
Femmine	16805	56,68	6876	56,37
Maschi	12843	43,32	5321	43,63
TOTALE	29648	100,00	12197	100,00

Come si può osservare, la differenza tra i due sessi appare ridursi leggermente se si considerano solo i casi gravi, in cui le femmine rappresentano il 56,37% contro il 43,63% dei maschi (**Grafico 1**).

Grafico 1: Frequenza delle ADR Gravi stratificata per Sesso



Il 43,26% delle segnalazioni totali analizzate risulta a carico di pazienti over-65, mentre la fascia pediatrica under-15 rappresenta l'8,97% del totale. D'altro canto, se si analizzano solo le ADR gravi, il 53,87% di esse sono a carico di pazienti over-65 mentre solo il 3,43% è carico della fascia under-15 (**Tabella 6 e 7**).

Tabella 6: Frequenza delle ADR (Tot. + Gravi) stratificata per 3 Classi di Età

Età in 3 classi	Totale		Gravità	
	N	%c	N gravi	%c
PEDIATRICI (< 15 anni)	2658	8,97	418	3,43
< 65 anni	14165	47,78	5208	42,70
≥ 65 anni	12825	43,26	6571	53,87
TOTALE	29648	100,00	12197	100,00

Tabella 7: Frequenza delle ADR (Tot. + Gravi) stratificata per Classi di Età di 10 anni

Età in classi di 10 anni	Totale		Gravità	
	N	%c	N gravi	%c
PEDIATRICI (< 15 anni)	2658	8,97	418	3,43
16-25	1880	6,34	637	5,22
26-35	2448	8,26	802	6,58
36-45	3285	11,08	1182	9,69
46-55	3280	11,06	1280	10,49
56-65	3272	11,04	1307	10,72
66-75	4634	15,63	2097	17,19
76-85	5726	19,31	3016	24,73
> 85 anni	2465	8,31	1458	11,95
TOTALE	29648	100,00	12197	100,00

Queste due fasce d'età sono state mediamente le più esposte ad ADR, in accordo con la letteratura scientifica [Ventura MT et al, 2010].

Sono stati inoltre osservati 142 casi di reazioni avverse a farmaci che hanno determinato il decesso del paziente; di questi l'89,4% è avvenuta nella fascia d'età over-65 e con un rapporto tra sessi in favore degli individui di sesso femminile (80 casi vs. 62 casi).

Dall'analisi reazioni gravi raccolte, si evince come queste ultime comprendano 142 decessi (0,48% sul totale e 1,16% sulle gravi) e 335 casi di pericolo di vita (1,13% sul totale e 2,75% sulle gravi) (**Tabella 8**).

Tabella 8: Frequenza delle ADR in base alla loro Gravità

Gravità	Totale	
	N	%c
Non grave	17451	58,86
Ospedalizzazione	9221	31,10
Pericolo di vita	335	1,13
Invalidità	5	0,02
Anomalie congenite	4	0,01
Clinicamente rilevante	2503	8,44
Decesso	142	0,48%
Non disponibile	43	0,15
TOTALE	29648	100,00

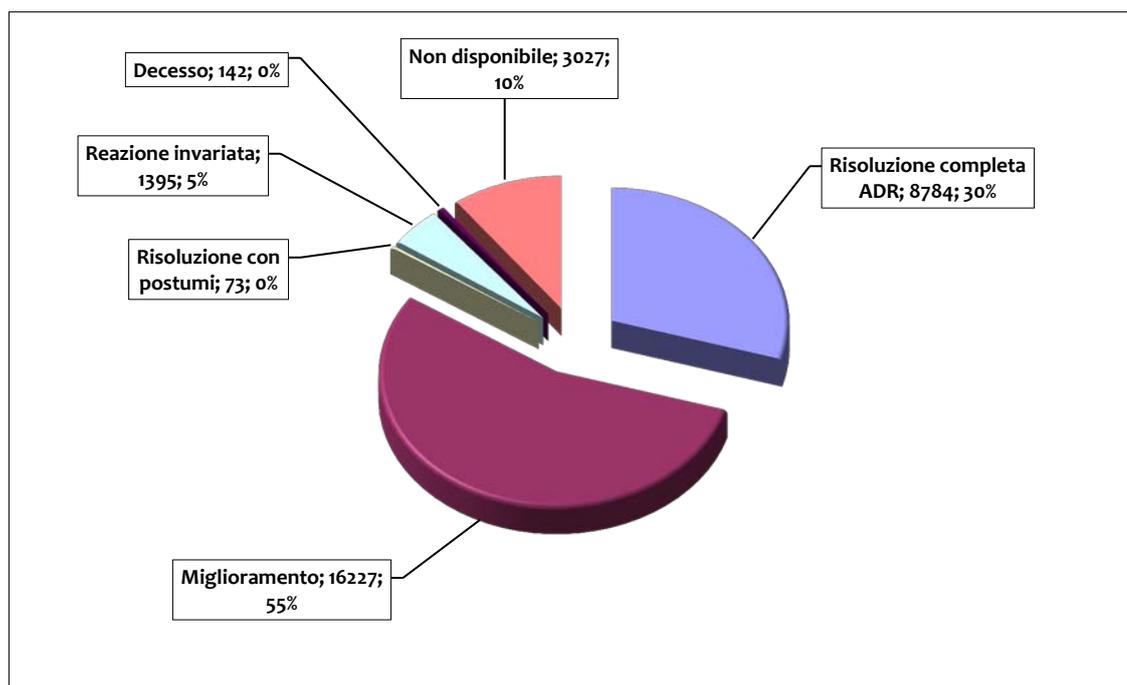
Dall'analisi degli esiti delle ADR segnalate risulta come nel 54,73% dei casi (16.227 report) vi sia stato un miglioramento delle condizioni cliniche, nel 29,63% (8784 report) una risoluzione completa del quadro clinico evidenziatosi, mentre nel 4,71% (1395 report) la reazione è rimasta invariata o addirittura è peggiorata.

Per 3027 segnalazioni non è stato possibile effettuare un follow-up sull'esito dell'ADR (in quanto i pazienti erano stati dimessi direttamente dal PS oppure trasferiti in altro reparto prima di aver ricevuto una diagnosi definitiva) (**Tabella 9 + Grafico 3**).

Tabella 9: Frequenza delle ADR (Tot. + Gravi) stratificata per Esito

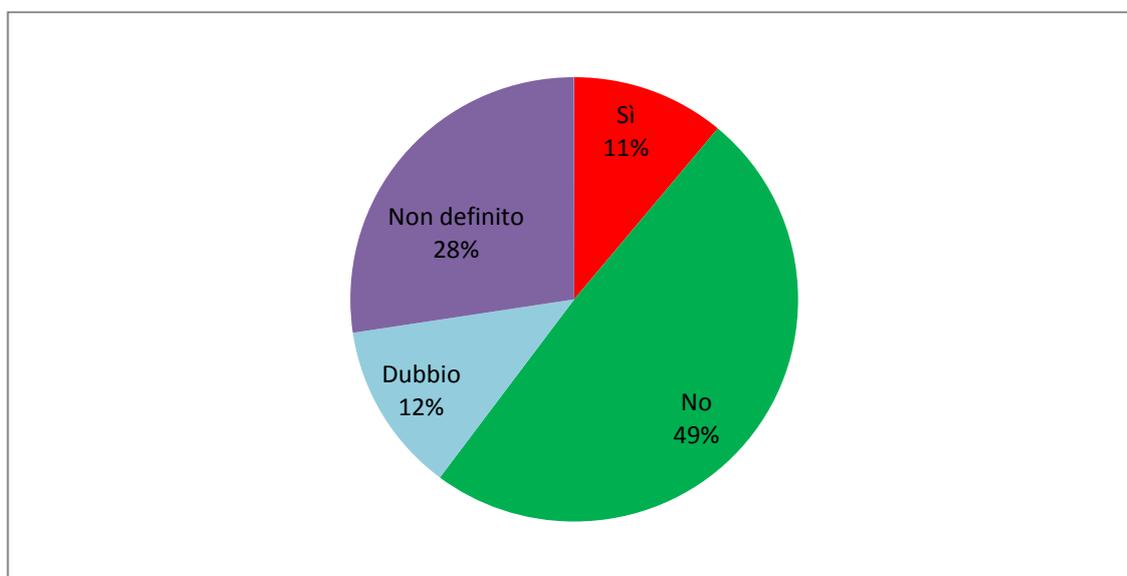
Esito	Totale		Gravità	
	N	%c	N gravi	%c
Risoluzione completa ADR	8784	29,63	4105	33,66
Miglioramento	16227	54,73	5699	46,72
Risoluzione con postumi	73	0,25	65	0,53
Reazione invariata	1395	4,71	685	5,62
Decesso	142	0,48	142	1,16
Non disponibile	3027	10,21	1501	12,31
TOTALE	29648	100,00	12197	100,00

Grafico 3: Rappresentazione delle ADR Totali stratificata per Esito



In merito all'assegnazione dell'Evitabilità dei casi, risulta che il 49,17% dei casi totali (14.578 report) siano classificati come non evitabili, mentre il 11,05% dei casi (3277 report) è considerato evitabile, dovuto a errori di prescrizione medica o del paziente stesso nella gestione della terapia farmacologica (**Grafico 4**).

Grafico 4: Rappresentazione delle ADR Totali stratificata per Evitabilità

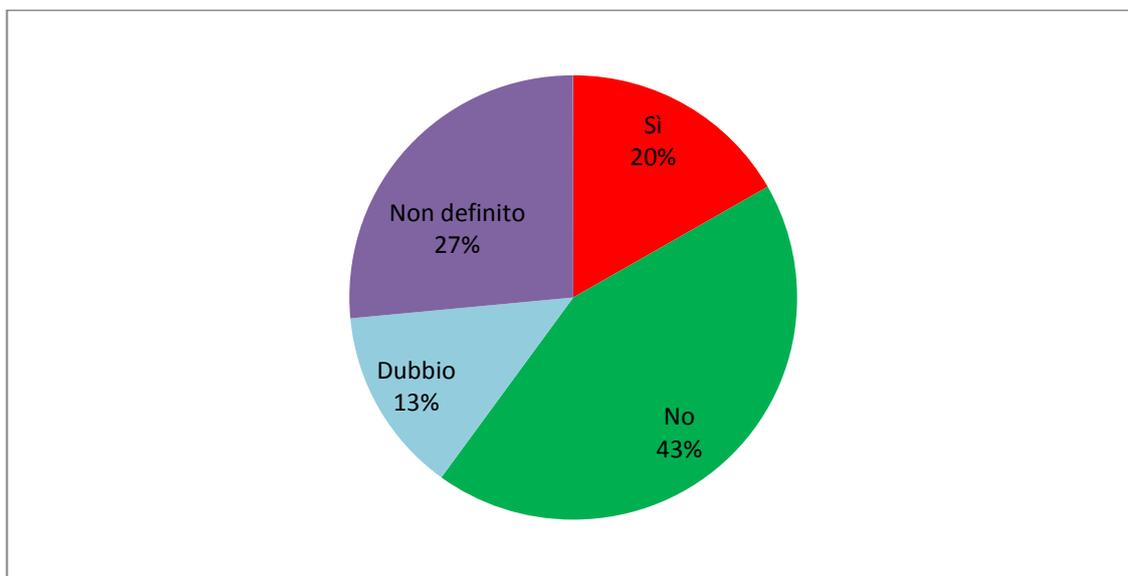


In 8122 casi, pari a circa il 28% del totale, non è stato possibile assegnare un giudizio in merito all'evitabilità della reazione.

Analizzando solo le reazioni considerate gravi, il giudizio di evitabilità sale al 17% (2038 report) contro il 43% di reazioni non evitabili (5283 report) ed il 27% di reazioni non classificate (**Grafico 5**).

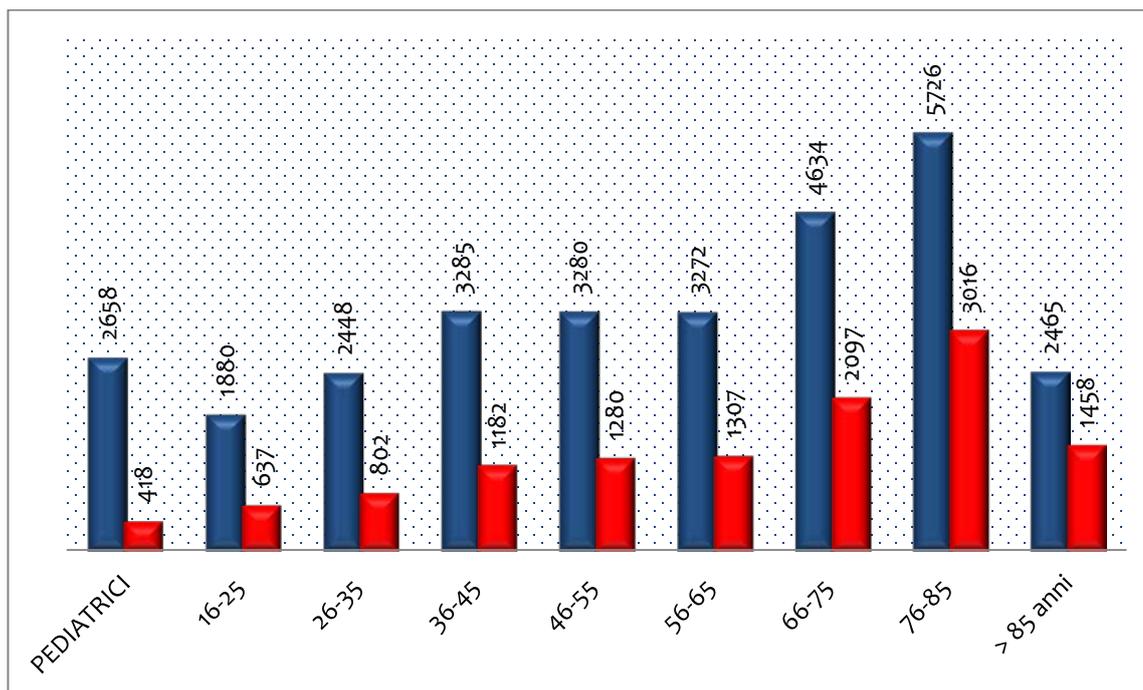
Infine, il 32,39% dei decessi, dopo un'analisi più approfondita della reazione avversa motivata dall'estrema gravità dell'esito, può essere considerato come evitabile (**Allegato 4**).

Grafico 5: Rappresentazione delle ADR Gravi stratificata per Evitabilità



Dall'analisi delle ADR stratificata per Classi di Età di 10 anni ciascuna, si osserva che i pazienti over-65 sono la classe più esposta al rischio di insorgenza di reazioni avverse da farmaci. In particolare, analizzando le reazioni totali, si possono evidenziare 2 picchi sulla curva di distribuzione: il primo picco per la fascia d'età pediatrica ed il secondo picco nella fascia d'età over-65 con apice nei 76-85 anni (**Grafico 6**).

Grafico 6: Rappresentazione delle ADR (Tot. + Gravi) stratificata per Classi di Età



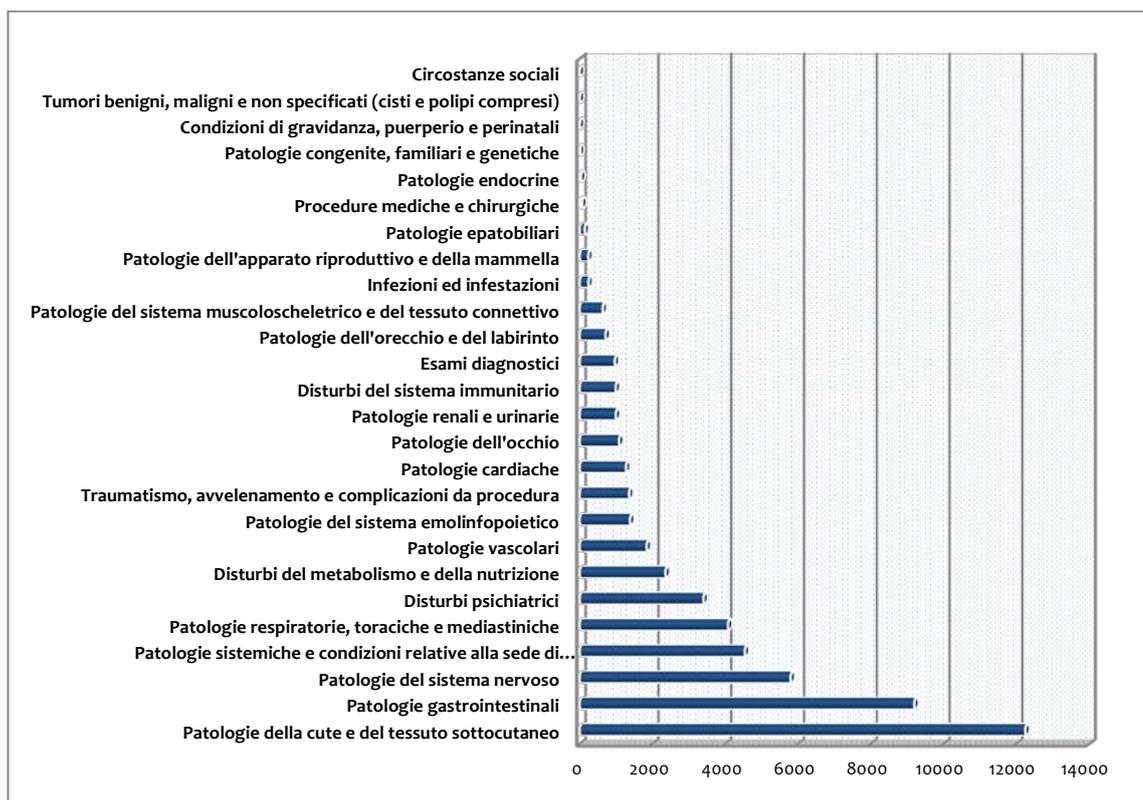
Considerando solo le reazioni severe si può ancor meglio vedere come la distribuzione delle ADR gravi nella popolazione non sia omogenea, ma si concentri soprattutto a carico di pazienti anziani, con un primo lieve rialzo della curva già a partire dai 66-75 anni (2097 report) ed un apice nei 76-85 anni (3016 report).

La distribuzione per fasce d'età delle ADR esitate in un decesso è ancora più emblematica da questo punto di vista: l'89,43% dei decessi (127 casi di decesso su 142) sono stati infatti registrati negli over-65, con un picco massimo per la fascia d'età >75 anni (106 casi di decesso) (**Allegato 4**).

L'analisi delle ADR per SOC ha evidenziato come le reazioni avverse più frequenti, nonché le più segnalate, sono quelle a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, con una quota del 22,84% (12.252) sulle reazioni totali, seguite al secondo e terzo posto, con il 17,15% (9201) sulle segnalazioni totali, dalle patologie dell'apparato gastrointestinale e dalle patologie del sistema nervoso che rappresentano l'10,82% (5803).

Con percentuali tra l'8 ed il 3% sulle reazioni totali analizzate si osservano poi le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (4542), le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (4080), i disturbi psichiatrici (3406) e le patologie o disturbi del metabolismo e della nutrizione (2361) (**Grafico 7**).

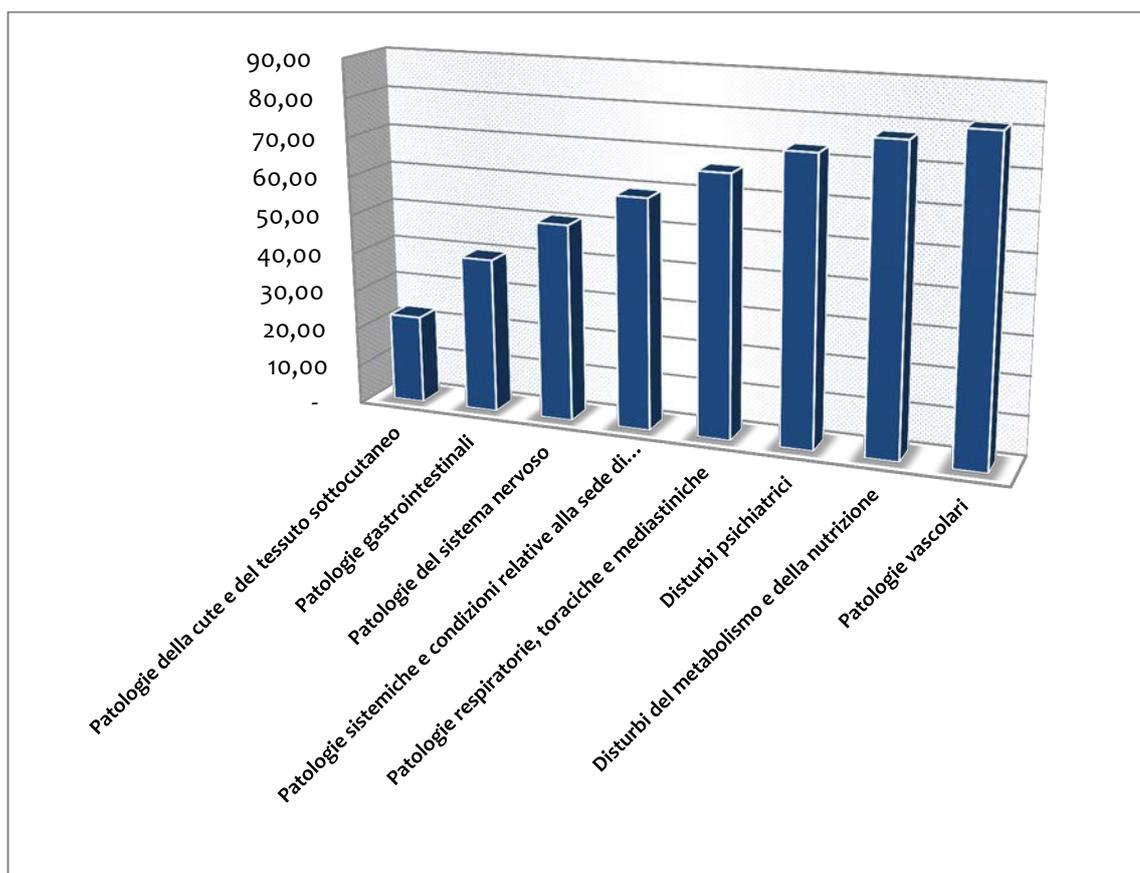
Grafico 7: ADR Totali analizzate per System Organ Class (SOC)



Le SOC responsabili del 80% delle segnalazioni di ADR osservate, sono (**Grafico 8**):

1. patologie della cute e del tessuto sottocutaneo;
2. patologie dell'apparato gastrointestinale;
3. patologie del sistema nervoso;
4. patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione;
5. patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche;
6. disturbi psichiatrici;
7. patologie o disturbi del metabolismo e della nutrizione;
8. patologie vascolari.

Grafico 8: SOC responsabili del 80% delle segnalazioni di ADR osservate



Se si analizzano solo le reazioni gravi, le patologie della cute scendono al secondo posto con una percentuale del 13,47% (n. 3315), sorpassate come frequenza dalle patologie del tratto gastrointestinale che rappresentano il 17,24% (n. 4243) delle ADR severe. Le patologie del sistema nervoso risultano essere, in questo caso, il 13,41% (n. 3301), seguite dai disturbi psichiatrici con il 9,37% (n. 2306) (Tabella 10).

Tabella 10: ADR Gravi analizzate per System Organ Class (SOC)

SOC TERM (26 più frequenti)	Gravità		
	N gravi	%c	%r
1. Patologie gastrointestinali	4243	17,24	17,24
2. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3315	13,47	30,71
3. Patologie del sistema nervoso	3301	13,41	44,13
4. Disturbi psichiatrici	2306	9,37	53,50
5. Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1750	7,11	60,61
6. Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1700	6,91	67,52
7. Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1434	5,83	73,35
8. Patologie del sistema emolinfopoietico	1156	4,70	78,04

9. Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1002	4,07	82,12
10. Patologie vascolari	912	3,71	85,82
11. Patologie cardiache	715	2,91	88,73
12. Patologie renali e urinarie	602	2,45	91,17
13. Esami diagnostici	580	2,36	93,53
14. Disturbi del sistema immunitario	444	1,80	95,33
15. Patologie dell'occhio	306	1,24	96,58
16. Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	275	1,12	97,70
17. Patologie dell'orecchio e del labirinto	230	0,93	98,63
18. Patologie epatobiliari	107	0,43	99,07
19. Infezioni ed infestazioni	98	0,40	99,46
20. Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	48	0,20	99,66
21. Patologie endocrine	31	0,13	99,78
22. Procedure mediche e chirurgiche	29	0,12	99,90
23. Patologie congenite, familiari e genetiche	11	0,04	99,95
24. Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	6	0,02	99,97
25. Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	4	0,02	99,98
26. Circostanze sociali	3	0,01	99,99
TOTALE	24608	100,00	100,00

L'analisi per Preferred Term MedDRA (PT) conferma i risultati ottenuti nell'analisi per SOC, evidenziando come al primo posto nelle ADR totali segnalate vi sia l'orticaria da farmaci, con il 6,34% delle reazioni complessive. Il prurito si trova al secondo posto con il 3,81% delle segnalazioni, seguito dall'epistassi con il 3,45% delle segnalazioni (**Tabella 11**).

Tabella 11: ADR Totali analizzate per Preferred Term MedDRA (PT)

PT TERM (100 più frequenti)	Totale		
	N	%	%c
1. Orticaria	3402	6,34	6,34
2. Prurito	2043	3,81	10,15
3. Epistassi	1849	3,45	13,60
4. Eritema	1824	3,40	17,00
5. Vomito	1454	2,71	19,71
6. Eruzione cutanea	1252	2,33	22,04
7. Dolore addominale superiore	1223	2,28	24,32
8. Sopore	1100	2,05	26,37
9. Nausea	1043	1,94	28,31
10. Dispnea	956	1,78	30,10
11. Ipoglicemia	917	1,71	31,81
12. Astenia	862	1,61	33,41
13. Pre-sincope	804	1,50	34,91
14. Sincope	786	1,47	36,38
15. Prurito generalizzato	749	1,40	37,77

16. Ipotensione	698	1,30	39,07
17. Edema delle labbra	672	1,25	40,33
18. Diarrea	631	1,18	41,50
19. Vertigine	631	1,18	42,68
20. Malessere	626	1,17	43,85
21. Anemia	595	1,11	44,95
22. Ipersensibilità	586	1,09	46,05
23. Dolore addominale	559	1,04	47,09
24. Abuso di farmaci	537	1,00	48,09
25. Stato confusionale	508	0,95	49,04
26. Edema della faccia	506	0,94	49,98
27. Ematuria	505	0,94	50,92
28. Emorragia del retto	502	0,94	51,86
29. Cefalea	489	0,91	52,77
30. Eruzione cutanea generalizzata	480	0,89	53,66
31. Melena	439	0,82	54,48
32. Tremore	406	0,76	55,24
33. Iperidrosi	386	0,72	55,96
34. Iponatremia	377	0,70	56,66
35. Stato di ipocoagulabilità	374	0,70	57,36
36. Angioedema	355	0,66	58,02
37. Aumento del rapporto internazionale normalizzato	354	0,66	58,68
38. Piressia	354	0,66	59,34
39. Edema delle palpebre	321	0,60	59,94
40. Parestesia	318	0,59	60,53
41. Bradicardia	294	0,55	61,08
42. Tachicardia	280	0,52	61,60
43. Ipokaliemia	278	0,52	62,12
44. Edema periferico	277	0,52	62,63
45. Emorragia cerebrale	268	0,50	63,13
46. Capogiro	261	0,49	63,62
47. Ematemesi	257	0,48	64,10
48. Ematoma	252	0,47	64,57
49. Eritema generalizzato	252	0,47	65,04
50. Iperkaliemia	250	0,47	65,50
51. Sonnolenza	250	0,47	65,97
52. Palpitazioni	248	0,46	66,43
53. Edema della lingua	240	0,45	66,88
54. Perdita di coscienza	224	0,42	67,30
55. Tensione della gola	223	0,42	67,71
56. Tossicità ad agenti vari	221	0,41	68,13
57. Edema	207	0,39	68,51
58. Insufficienza renale acuta	207	0,39	68,90
59. Bradifrenia	205	0,38	69,28
60. Dolore toracico	200	0,37	69,65
61. Ipersensibilità a farmaci	183	0,34	69,99
62. Agitazione	175	0,33	70,32
63. Sanguinamento gengivale	168	0,31	70,63
64. Gastrite	159	0,30	70,93
65. Bradicinesia	157	0,29	71,22
66. Ematoma subdurale	153	0,29	71,51
67. Sovradosaggio	153	0,29	71,79

68. Rossore	152	0,28	72,08
69. Esantema maculo-papulare	145	0,27	72,35
70. Edema del palato	139	0,26	72,60
71. Tosse	136	0,25	72,86
72. Ansia	135	0,25	73,11
73. Appetito ridotto	135	0,25	73,36
74. Errore terapeutico	133	0,25	73,61
75. Esantema eritematoso	132	0,25	73,86
76. Shock anafilattico	132	0,25	74,10
77. Emorragia gastrointestinale	125	0,23	74,33
78. Metrorragia	123	0,23	74,56
79. Farmaco inefficace	122	0,23	74,79
80. Edema periorbitale	118	0,22	75,01
81. Emottisi	116	0,22	75,23
82. Bocca secca	115	0,21	75,44
83. Iperattività psicomotoria	115	0,21	75,66
84. Iperensione	113	0,21	75,87
85. Dispepsia	112	0,21	76,08
86. Emorragia	112	0,21	76,28
87. Dermatite	103	0,19	76,48
88. Ipotensione ortostatica	103	0,19	76,67
89. Coma	96	0,18	76,85
90. Dermatite allergica	93	0,17	77,02
91. Autolesionismo intenzionale	92	0,17	77,19
92. Coma ipoglicemico	92	0,17	77,36
93. Sentire caldo	92	0,17	77,54
94. Tentato suicidio	92	0,17	77,71
95. Iperpiressia	91	0,17	77,88
96. Emorragia della congiuntiva	90	0,17	78,04
97. Reazione avversa da farmaci	90	0,17	78,21
98. Bradicardia sinusale	89	0,17	78,38
99. Disartria	89	0,17	78,54
100. Disidratazione	89	0,17	78,71
101. Altro	11422	21,29	100,00
TOTALE	53648	100,00	

Analizzando i PT solo delle reazioni severe si vede invece come le patologie a carico del sistema nervoso, siano al primo posto come segnalazioni. Infatti il sopore è stato segnalato nel 3,59% delle ADR gravi. Le orticarie da farmaci si sono presentate nel 3,53% delle segnalazioni, mentre l'ipoglicemia nel 2,68% dei casi (**Tabella 12**).

Tabella 12: ADR Gravi analizzate per Preferred Term MedDRA (PT)

PT TERM (100 più frequenti)	Gravità		
	N gravi	%	%c
1. Sopore	884	3,59	3,59
2. Orticaria	869	3,53	7,12
3. Ipoglicemia	660	2,68	9,81
4. Vomito	628	2,55	12,36
5. Anemia	568	2,31	14,67
6. Sincope	556	2,26	16,93
7. Prurito	526	2,14	19,06
8. Eritema	512	2,08	21,14
9. Dispnea	484	1,97	23,11
10. Abuso di farmaci	430	1,75	24,86
11. Dolore addominale superiore	397	1,61	26,47
12. Astenia	395	1,61	28,08
13. Melena	390	1,58	29,66
14. Ipotensione	388	1,58	31,24
15. Nausea	387	1,57	32,81
16. Emorragia del retto	353	1,43	34,24
17. Pre-sincope	339	1,38	35,62
18. Stato confusionale	325	1,32	36,94
19. Iponatremia	299	1,22	38,16
20. Epistassi	271	1,10	39,26
21. Emorragia cerebrale	268	1,09	40,35
22. Stato di ipocoagulabilità	268	1,09	41,44
23. Ematuria	226	0,92	42,36
24. Eruzione cutanea	226	0,92	43,27
25. Angioedema	219	0,89	44,16
26. Edema delle labbra	218	0,89	45,05
27. Ematemesi	218	0,89	45,94
28. Prurito generalizzato	217	0,88	46,82
29. Dolore addominale	213	0,87	47,68
30. Malessere	213	0,87	48,55
31. Vertigine	212	0,86	49,41
32. Edema della faccia	209	0,85	50,26
33. Aumento INR	203	0,82	51,09
34. Insufficienza renale acuta	199	0,81	51,89
35. Iperkaliemia	196	0,80	52,69
36. Diarrea	195	0,79	53,48
37. Ipersensibilità	190	0,77	54,25
38. Ipokaliemia	189	0,77	55,02
39. Bradicardia	188	0,76	55,79
40. Cefalea	186	0,76	56,54
41. Tossicità ad agenti vari	184	0,75	57,29
42. Perdita di coscienza	168	0,68	57,97
43. Iperidrosi	162	0,66	58,63
44. Tremore	161	0,65	59,29
45. Ematoma subdurale	153	0,62	59,91
46. Bradifrenia	140	0,57	60,48
47. Shock anafilattico	131	0,53	61,01
48. Sonnolenza	125	0,51	61,52

49. Tachicardia	124	0,50	62,02
50. Ematoma	123	0,50	62,52
51. Emorragia gastrointestinale	123	0,50	63,02
52. Edema della lingua	117	0,48	63,50
53. Bradicinesia	114	0,46	63,96
54. Piressia	108	0,44	64,40
55. Eruzione cutanea generalizzata	99	0,40	64,80
56. Dolore toracico	98	0,40	65,20
57. Sovradosaggio	95	0,39	65,58
58. Coma	94	0,38	65,97
59. Edema periferico	92	0,37	66,34
60. Tensione della gola	91	0,37	66,71
61. Edema delle palpebre	89	0,36	67,07
62. Eritema generalizzato	89	0,36	67,43
63. Parestesia	86	0,35	67,78
64. Tentato suicidio	85	0,35	68,13
65. Coma ipoglicemico	84	0,34	68,47
66. Autolesionismo intenzionale	81	0,33	68,80
67. Capogiro	74	0,30	69,10
68. Trombocitopenia	73	0,30	69,40
69. Agitazione	71	0,29	69,68
70. Disartria	69	0,28	69,97
71. Errore terapeutico	69	0,28	70,25
72. Interazione farmacologica	67	0,27	70,52
73. Ipersensibilità a farmaci	66	0,27	70,79
74. Gastrite	64	0,26	71,05
75. Disidratazione	63	0,26	71,30
76. Edema del palato	63	0,26	71,56
77. Errore di somministrazione di farmaco	63	0,26	71,81
78. Afasia	61	0,25	72,06
79. Broncospasmo	60	0,24	72,31
80. Edema	60	0,24	72,55
81. Appetito ridotto	59	0,24	72,79
82. Bradicardia sinusale	59	0,24	73,03
83. Iperattività psicomotoria	59	0,24	73,27
84. Palpitazioni	58	0,24	73,50
85. Emorragia subaracnoidea	55	0,22	73,73
86. Farmaco inefficace	53	0,22	73,94
87. Sovradosaggio intenzionale	53	0,22	74,16
88. Edema della laringe	52	0,21	74,37
89. Emorragia	52	0,21	74,58
90. Reazione avversa da farmaci	51	0,21	74,79
91. Rossore	51	0,21	75,00
92. Insufficienza nella funzione renale	50	0,20	75,20
93. Traumatismo al capo	50	0,20	75,40
94. Disorientamento	49	0,20	75,60
95. Emottisi	49	0,20	75,80
96. Ulcera duodenale con emorragia	48	0,20	76,00
97. Sanguinamento gengivale	46	0,19	76,18
98. Ematoma spontaneo	45	0,18	76,37
99. Fibrillazione atriale	45	0,18	76,55
100. Reazione anafilattica	45	0,18	76,73

101. Altro	5726	23,27	100,00
TOTALE	24608	100,00	

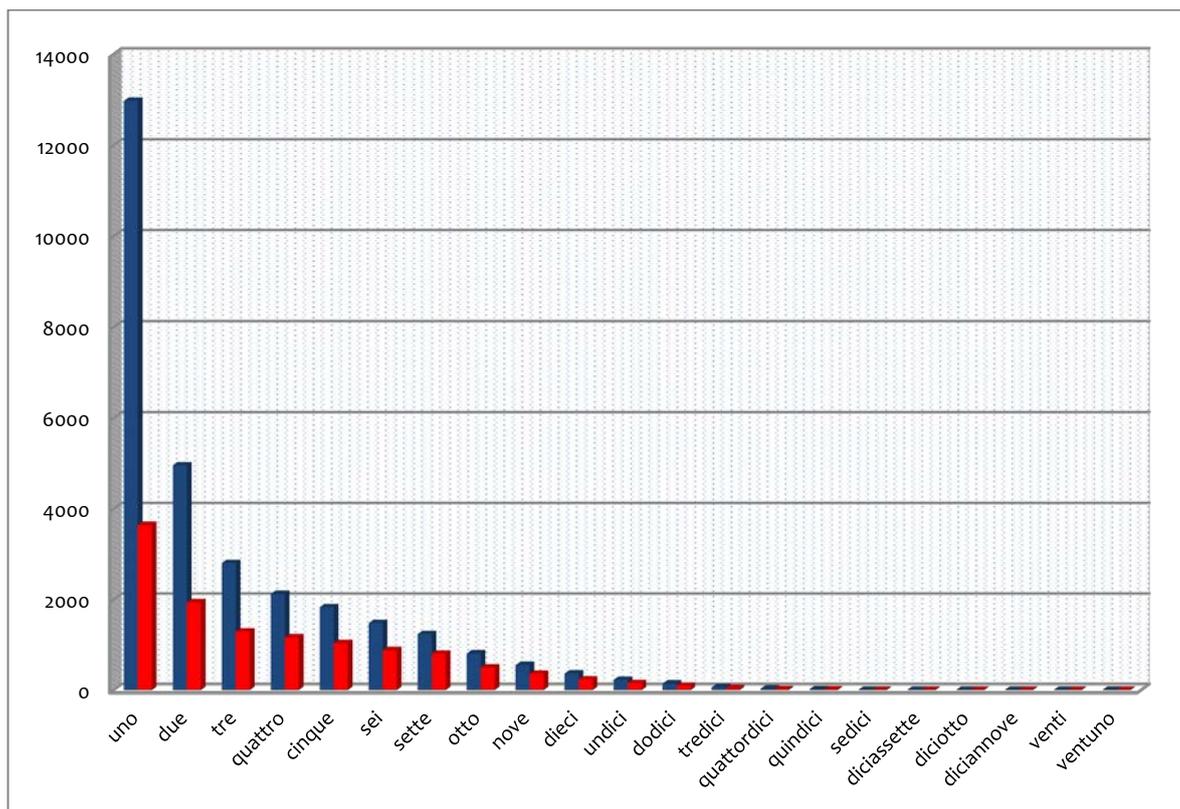
La causa più frequente dei decessi correlati a reazioni avverse a farmaci risulta essere l'emorragia cerebrale, con ben 57 casi su 142 (40%); mentre in generale le patologie su base emorragica ricorrono in ben 86 casi su 142 (**Allegato 4**).

Sono stati inoltre analizzati i PT più segnalati in merito ad ADR occorse nella fascia pediatrica, con una netta prevalenza delle reazioni di ipersensibilità a farmaci e dunque su base verosimilmente allergica. Le orticarie sono state registrate nel 22,95% dei casi, gli eritemi nel 14,75% e le dermatiti nell'8,50%.

I dati ottenuti evidenziano una media di 1,26 farmaci per persona, comprendendo nelle analisi sia i farmaci sospetti che quelli concomitanti (**Grafico 9**). Il valore medio tende ad aumentare per le fasce d'età più anziane e dunque molto più soggette a politerapia.

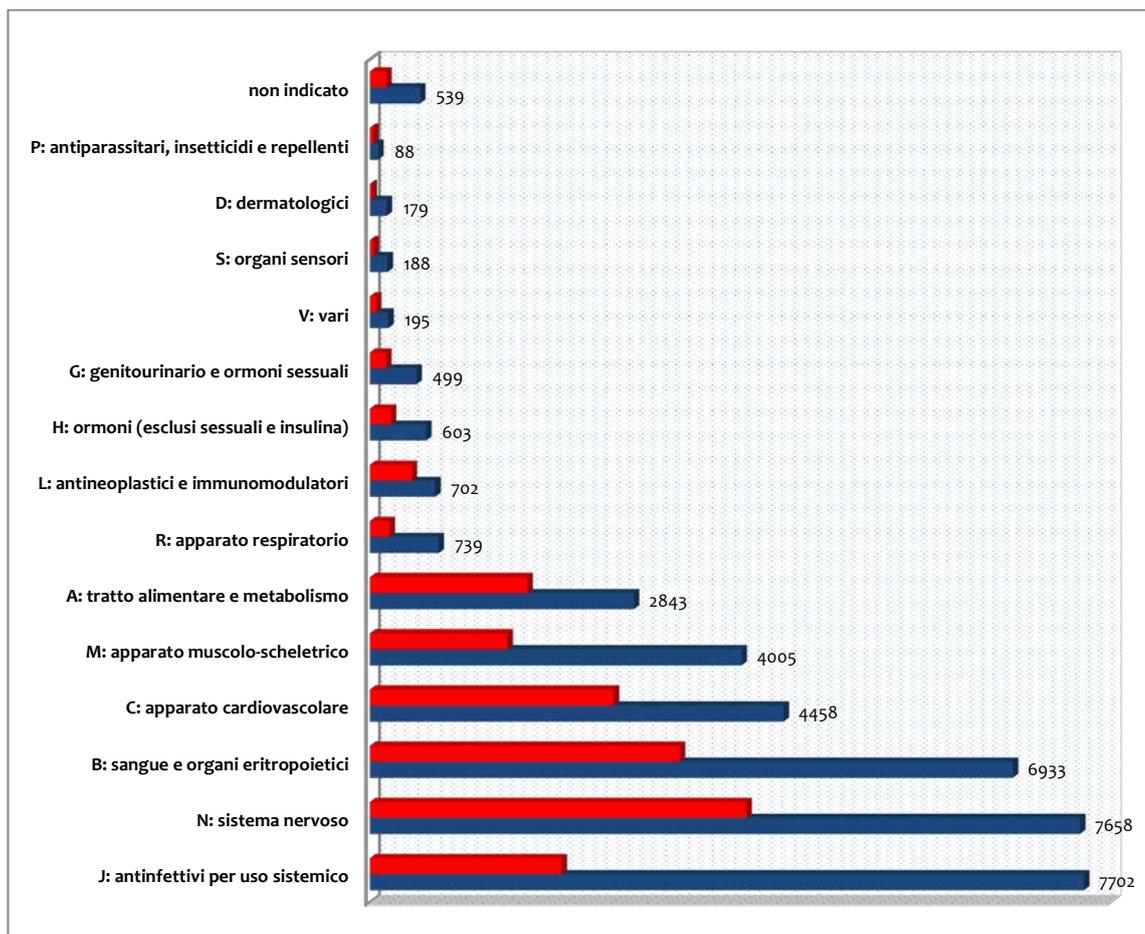
Il 43,77% delle schede di ADR analizzate (12978), riportano un solo farmaco sospetto, mentre il 16,74% (4964) comprende due farmaci. Se si analizzano gli eventi avversi gravi, la percentuale delle segnalazioni derivanti da un solo farmaco sospetto scende al 29,88% (3645) seguita dalle segnalazioni con due farmaci, con il 15,87% (1936) (**Grafico 9**).

Grafico 9: Numero di farmaci per scheda di segnalazione di ADR (Totali + Gravi)



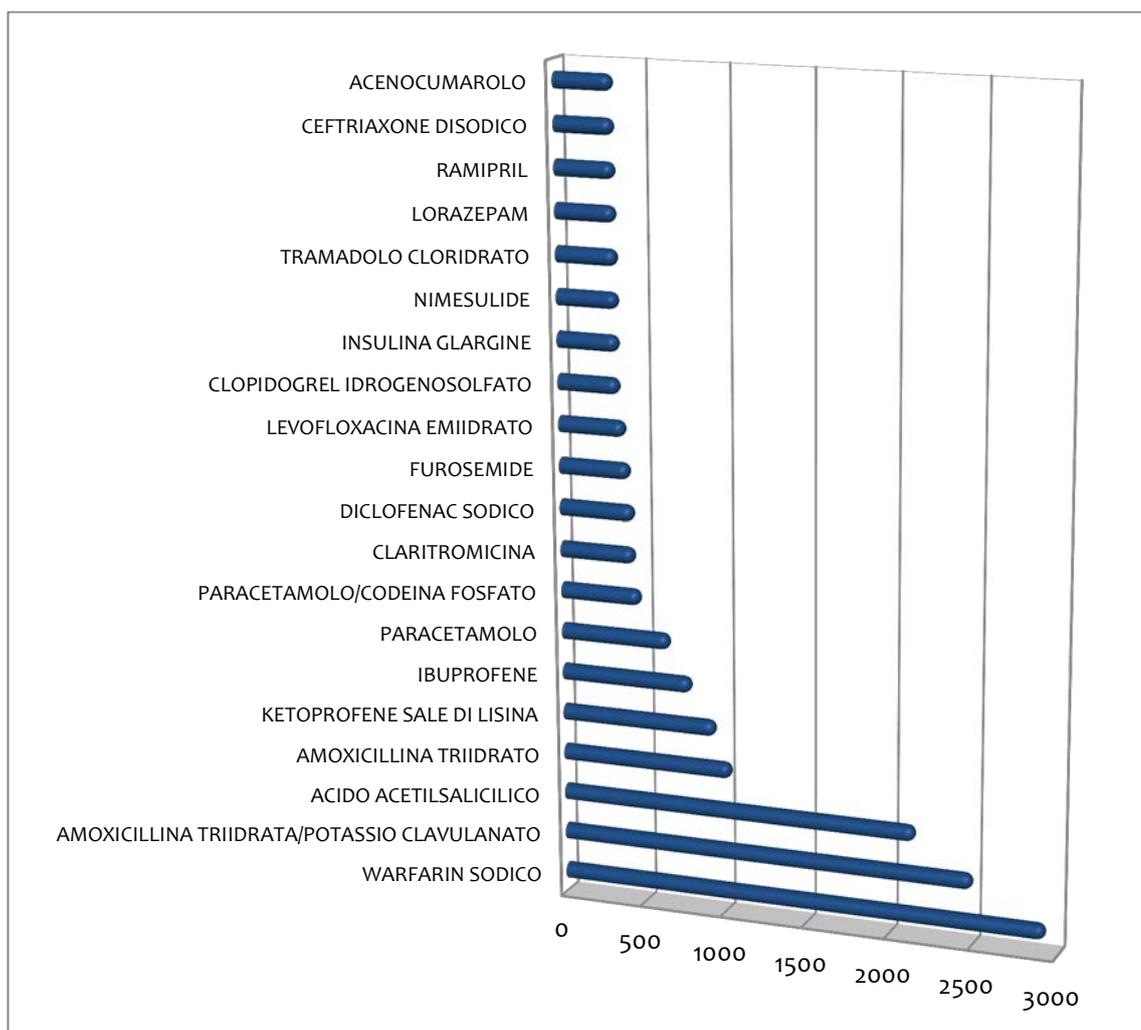
Seguendo il sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC) di primo livello, i farmaci maggiormente implicati nelle segnalazioni analizzate appartengono, con il 20,63%, al gruppo degli antinfettivi per uso sistemico (classe J), seguiti rispettivamente con il 20,51%, 18,57%, 11,94% e 10,73%, da farmaci per il sistema nervoso (classe N), farmaci per il sangue e gli organi eritropoietici (classe B), farmaci per il sistema cardiovascolare (classe C) e farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico (classe N). Analizzando invece solo le reazioni gravi, al primo posto si trovano, per il 24,37% del totale, i farmaci della classe N, seguiti questa volta dai farmaci della classe B (20,05%) e da quelli di classe C (15,77%). Gli antinfettivi per uso sistemico si trovano, in quest'ultima analisi, al quarto posto (**Grafico 10**).

Grafico 10: Frequenza ATC 1° livello (ADR Totali + Gravi)



Il principio attivo più segnalato come farmaco sospetto risulta essere il warfarin per il 7,83% delle ADR totali ed il 9,13% delle ADR gravi. L'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico è stata segnalata invece nel 6,67% delle ADR totali, seguita da acido acetilsalicilico (5,75%), amoxicillina (2,77%) e diverse molecole della classe dei FANS quali ketoprofene (2,51%), ibuprofene (2,11%) e paracetamolo (1,76%) (**Grafico 11**).

Grafico 11: Primi 20 farmaci sospetti ADR Totali



Analizzando solo le reazioni gravi, dopo il warfarin, il secondo principio attivo più segnalato risulta essere l'acido acetilsalicilico (5,21%) seguito a distanza di 2 punti percentuale da amoxicillina/clavulanato (3,77%). Il lorazepam, segnalato solo nello 0,95% delle ADR totali, sale invece all'1,56% per le gravi (Tabella 13).

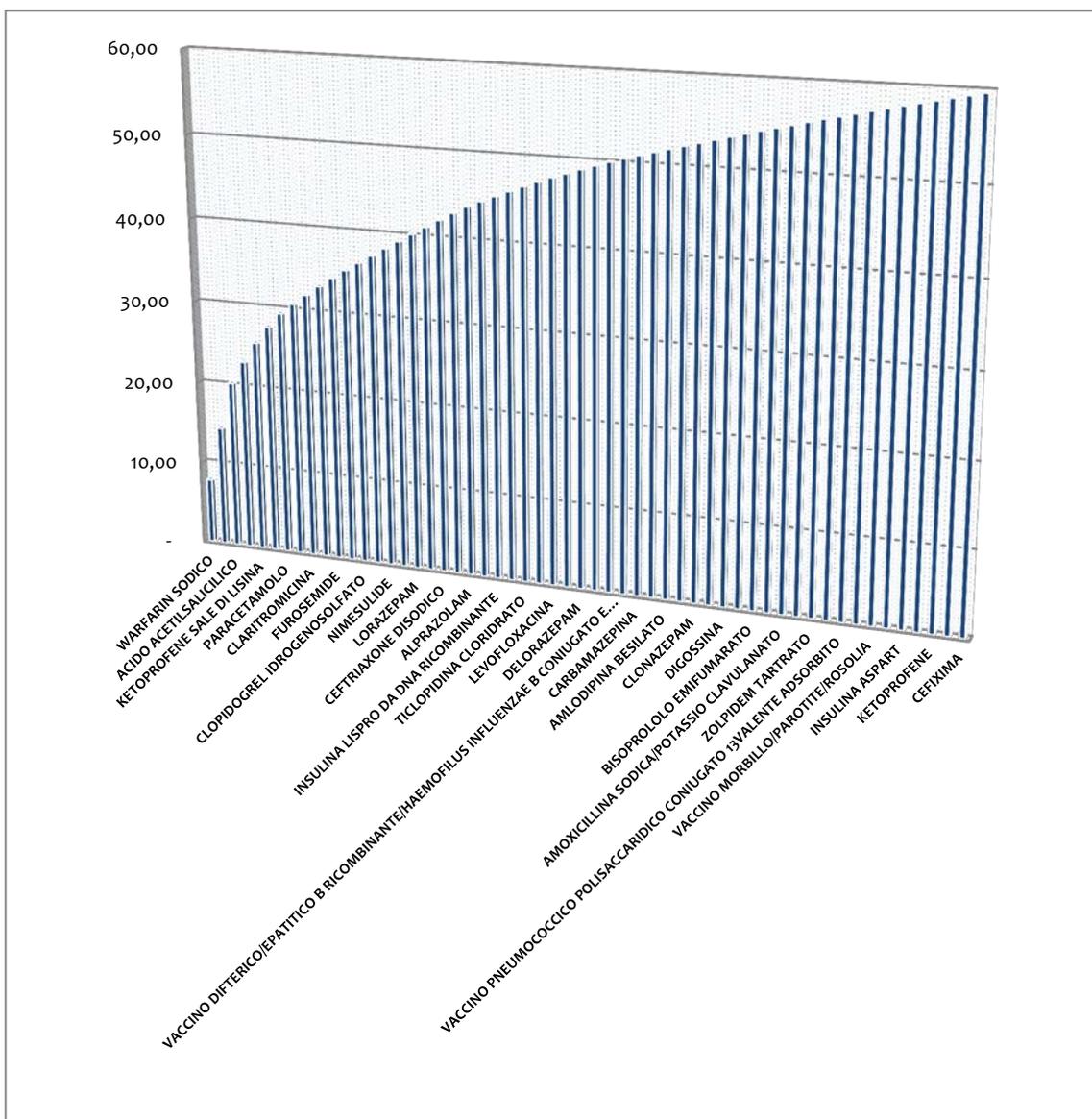
Tabella 13: Primi 70 farmaci sospetti ADR (Totali + Gravi)

Primi 70 farmaci sospetti	Totale		Gravità	
	N	%	N gravi	%
1. Warfarin sodico	2923	7,83	1521	9,13
2. Amoxicillina/clavulanato	2490	6,67	628	3,77
3. Acido acetilsalicilico	2147	5,75	868	5,21
4. Amoxicillina triidrato	1033	2,77	261	1,57
5. Ketoprofene sale di lisina	937	2,51	345	2,07
6. Ibuprofene	789	2,11	246	1,48

7. Paracetamolo	658	1,76	231	1,39
8. Paracetamolo/codeina fosfato	481	1,29	185	1,11
9. Claritromicina	448	1,20	120	0,72
10. Diclofenac sodico	445	1,19	182	1,09
11. Furosemide	423	1,13	293	1,76
12. Levofloxacina emiidrato	398	1,07	170	1,02
13. Clopidogrel idrogenosolfato	366	0,98	184	1,10
14. Insulina glargine	365	0,98	243	1,46
15. Nimesulide	365	0,98	135	0,81
16. Tramadolo cloridrato	362	0,97	131	0,79
17. Lorazepam	356	0,95	259	1,56
18. Ramipril	354	0,95	202	1,21
19. Ceftriaxone disodico	350	0,94	160	0,96
20. Acenocumarolo	346	0,93	172	1,03
21. Alprazolam	323	0,87	211	1,27
22. Lisina acetilsalicilato	266	0,71	138	0,83
23. Insulina lispro da dna ricombinante	260	0,70	183	1,10
24. Enoxaparina sodica	256	0,69	123	0,74
25. Ticlopidina cloridrato	242	0,65	124	0,74
26. Metformina cloridrato	241	0,65	179	1,07
27. Levofloxacina	222	0,59	78	0,47
28. Ciprofloxacina cloridrato monoidrato	211	0,57	69	0,41
29. Delorazepam	209	0,56	149	0,89
30. Quetiapina fumarato	201	0,54	139	0,83
31. Vaccino esavalente	188	0,50	24	0,14
32. Trimetoprim/sulfametoxazolo	179	0,48	59	0,35
33. Carbamazepina	176	0,47	111	0,67
34. Enalapril maleato	169	0,45	100	0,60
35. Amlodipina besilato	167	0,45	74	0,44
36. Amoxicillina/acido clavulanico	163	0,44	47	0,28
37. Clonazepam	162	0,43	119	0,71
38. Azitromicina diidrato	161	0,43	34	0,20
39. Digossina	161	0,43	127	0,76
40. Bromazepam	159	0,43	105	0,63
41. Bisoprololo emifumarato	157	0,42	94	0,56
42. Amiodarone cloridrato	154	0,41	105	0,63
43. Amoxicillina/potassio clavulanato	153	0,41	37	0,22
44. Ketorolac sale di trometamolo	153	0,41	68	0,41
45. Zolpidem tartrato	151	0,40	90	0,54
46. Acido acetilsalicilicoascorbato	142	0,38	60	0,36
47. Vaccino pneumococcico	142	0,38	23	0,14
48. Glibenclamide/metformina	141	0,38	124	0,74
49. Vaccino morbillo/parotite/rosolia	140	0,38	15	0,09
50. Sertralina cloridrato	138	0,37	71	0,43
51. Insulina aspart	137	0,37	108	0,65
52. Tiocolchicoside	136	0,36	48	0,29
53. Ketoprofene	132	0,35	50	0,30
54. Lormetazepam	129	0,35	91	0,55
55. Cefixima	128	0,34	21	0,13
56. Aloperidolo	123	0,33	64	0,38
57. Atenololo	119	0,32	75	0,45
58. Prednisone	116	0,31	64	0,38

59. Levotiroxina sodica	115	0,31	31	0,19
60. Betametazone fosfato disodico	114	0,31	28	0,17
61. Sodio valproato/acido valproico	114	0,31	89	0,53
62. Amiloride/idroclorotiazide	113	0,30	74	0,44
63. Diazepam	112	0,30	71	0,43
64. Naproxene sodico	111	0,30	46	0,28
65. Escitalopram ossalato	109	0,29	64	0,38
66. Glimpiride	109	0,29	86	0,52
67. Metoclopramide cloridrato	107	0,29	53	0,32
68. Spironolattone	107	0,29	85	0,51
69. Allopurinolo	106	0,28	54	0,32
70. Oxidone/paracetamolo	106	0,28	40	0,24
71. Altro	13365	35,80	5995	36,00
TOTALE	37331	100,00	16653	100,00

Grafico 12: Farmaci responsabili del 60% delle ADR osservate



Analizzando i principi attivi più segnalati in merito a ADR gravi nei pazienti over-65 è stato osservato come anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici siano la categoria più rappresentata. Infatti al primo posto come numero di segnalazioni vi è l'acido acetilsalicilico, seguito dal warfarin e dalla ticlopidina. Questi tre principi attivi assieme rappresentano oltre il 25% del totale. Al quarto posto vi è il diclofenac, seguito da un altro anticoagulante orale, acenocumarolo, e dalla furosemide.

Nelle ADR totali nella fascia d'età 0-4 anni, la più colpita da reazioni avverse a farmaci in ambito pediatrico, l'amoxicillina, con o senza associazione con l'acido clavulanico, rappresenta più del 35% delle segnalazioni. L'ibuprofene e il vaccino pentavalente (per tetano, HBV, difterite, poliomielite e pertosse) sono stati segnalati entrambi (7,95% dei casi) seguiti dal paracetamolo (7,39% dei casi).

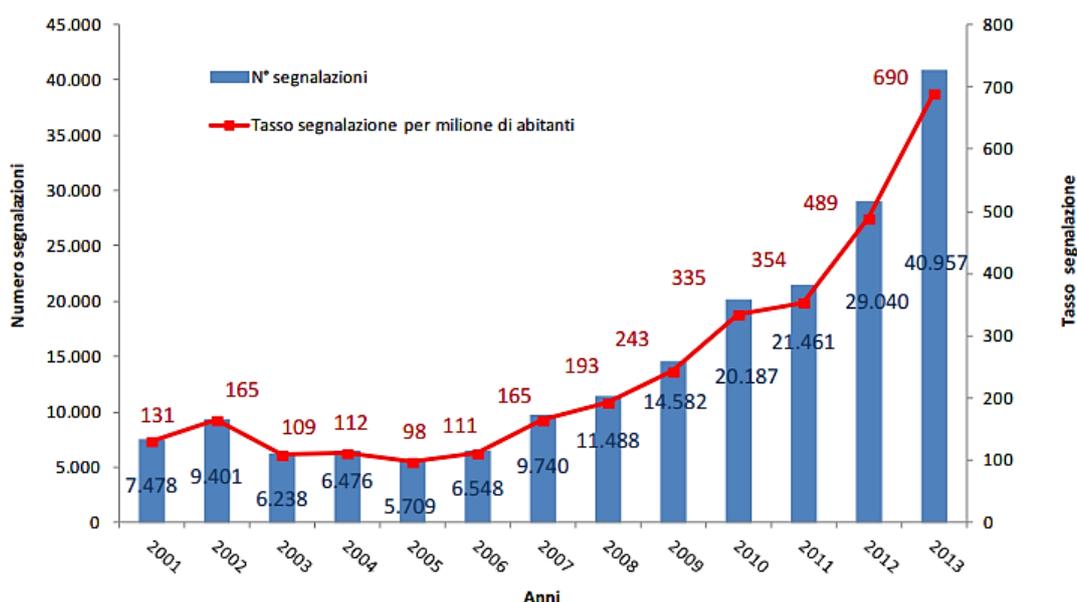
Gli anticoagulanti e antiaggreganti orali risultano anche essere i più segnalati nei casi di ADR esitate con il decesso del paziente (warfarin, acido acetilsalicilico, ticlopidina e acenocumarolo). Nell'analisi delle ADR gravi classificate come evitabili, warfarin e acido acetilsalicilico risultano essere rispettivamente al primo e secondo posto, seguiti da furosemide, diclofenac ed insulina umana.

8.1 L'effetto della sensibilizzazione

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che raccoglie le segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse da medicinali, tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2013 sono state registrate in totale 202.204 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Escludendo le segnalazioni provenienti da casi pubblicati nella letteratura scientifica, il totale si riduce a 189.305.

Nel 2013 il numero di segnalazioni inserite nella RNF è stato pari a 40.957, equivalente a un tasso di 690 segnalazioni per milione di abitanti (**Figura 2**), risultato superiore a quello di altri Paesi Europei con una forte tradizione nella Farmacovigilanza e al gold standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui un tasso di segnalazione di almeno 300 segnalazioni per milione di abitanti equivale a un efficiente sistema di Farmacovigilanza in grado di identificare tempestivamente i segnali di allarme conseguenti all'uso dei medicinali [Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2013, AIFA].

Figura 2: Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2013)



In generale, gli aumenti registrati nel corso degli ultimi 10 anni fanno intravedere un'aumentata sensibilità, soprattutto da parte degli operatori sanitari (medici, farmacisti, eccetera) verso la segnalazione spontanea e in buona parte sono correlabili alla realizzazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva, tra cui quelli attivati nelle unità di Pronto Soccorso.

Nell'ambito dello Studio MEREAFaPS, nella sola Lombardia, nel periodo 2000-2006 erano state segnalate solo poche decine di reazioni avverse da parte delle U.O. di Emergenza-Accettazione, mentre dall'ottobre 2006 all'ottobre 2008 sono state più di 3.720 le segnalazioni di ADR provenienti dai PS degli ospedali partecipanti al progetto (**Tabella 14**).

Questo vertiginoso incremento del tasso di segnalazioni centra gli obiettivi secondari dello Studio da me descritto (sensibilizzazione degli operatori sanitari dei PS; incremento del numero e della qualità delle segnalazioni di ADR) che ha previsto come primo intervento una formazione specifica per tutto il personale sanitario operante in PS e la presenza di un "facilitatore" formato per affiancare gli operatori sanitari nella raccolta dei casi di sospette ADR e nella loro registrazione informatizzata.

Nel 2009, il numero di segnalazioni raccolte ha permesso alla sola Lombardia di passare da 160 a 419 segnalazioni per milione di abitanti/anno, risultati questi che sono stati centrati anche dalle altre regioni partecipanti al Progetto MEREAFaPS.

Tabella 14: Andamento nel tempo del numero di segnalazioni per ospedale aderente al progetto MEREAFaPS (anno attivazione 2006)

Ospedali MEREAFaPS	2005	2006	2007	2008	Δ 2005/2008%
1. A.O. Fatebenefratelli - MI	151	264	446	930	+ 516 %
2. A.O. Bolognini - Seriate	33	118	354	844	+ 2457 %
3. A.O. Niguarda Ca' Granda - MI	29	62	296	390	+ 1245 %
4. A.O. Ospedale di Lecco	22	55	348	570	+ 2490%
5. A.O. Istituti Ospedalieri - CR	33	101	164	471	+ 1327 %
6. A.O. Ospedali Riuniti - BG	28	33	148	206	+ 636 %
7. A.O. S.Anna - CO	9	27	108	142	+ 1478 %
8. IRCCS S. Raffaele - MI	7	36	106	167	+2286 %
9. Eccetera	-	-	-	-	-
TOTALE	312	696	1970	3720	

8.2 ADR clinicamente rilevanti

Recentemente la nostra struttura di farmacovigilanza, nell'ambito dello Studio MEREAFaPS, ha avuto occasione di approfondire e pubblicare [Lombardi N et al, 2013] casi di 3 pazienti che hanno sviluppato la sindrome di Kounis in seguito all'assunzione di una sola compressa di antibiotico (amoxicillina). Gli eventi sono stati osservati nel corso delle attività di monitoraggio attivo svolte presso il Pronto Soccorso dell'ospedale di Prato.

La sindrome di Kounis è descritta come la comparsa di un'ischemia miocardica acuta in corso di una reazione d'ipersensibilità di tipo immediato, solitamente, ma non necessariamente, di stampo anafilattico. Tale entità clinica venne identificata per la prima volta nel 1991 da Kounis e Zavras, che la definirono come un'angina pectoris allergica con un potenziale evolutivo verso l'infarto miocardico allergico. La responsabilità delle manifestazioni cardiologiche di tipo ischemico è da imputarsi ai numerosi mediatori dell'anafilassi, soprattutto amine vasoattive, quali istamina, dopamina, serotonina e bradichinina, rilasciate massivamente dai mastociti cardiaci durante l'episodio allergico acuto ed in grado di determinare un intenso vasospasmo coronarico. Questa sindrome è stata descritta anche in corso di reazione anafilattica da puntura di imenottero e da allergia alimentare, ma più frequentemente è secondaria a farmaci quali antibiotici beta-lattamici e farmaci antinfiammatori non steroidei.

La sindrome di Kounis rappresenta una emergenza clinica potenzialmente letale, il cui trattamento richiede una terapia d'urgenza di tipo intensivistico. Risulta pertanto fondamentale il riconoscimento precoce e la corretta diagnosi della patologia da parte del medico cardiologo e dell'emergenza.

Nonostante il crescente interesse riguardo tale sindrome da parte della comunità scientifica, la maggior parte delle evidenze in letteratura sono ancora costituite da case report e case series e quindi la reale entità del fenomeno è pressoché sconosciuta. Tutto questo dimostra l'oggettiva utilità della farmacovigilanza attiva nell'individuare reazioni avverse clinicamente rilevanti e sotto-diagnosticate per migliorare la pratica clinica quotidiana.

Per un approfondimento dei casi clinici da noi osservati durante le attività di PS, si rimanda al Capitolo 16 della presente tesi di dottorato, nel quale sono riportati i PDF di tutte le pubblicazioni da noi prodotte nell'ambito dello Studio MEREAFaPS.

9 Discussione

In questo studio è stata condotta un'analisi dei casi di pazienti giunti in PS per ADR, basandosi sui dati raccolti dal 1 Aprile 2012 al 30 Settembre 2014 nei 94 PS italiani aderenti allo Studio MEREAFaPS. Questa analisi è stata resa possibile dalla creazione di un apposito database che ha permesso una raccolta puntuale e precisa di tutte le segnalazioni di ADR.

In accordo con la letteratura scientifica, il sesso femminile risulta essere un fattore di rischio per l'insorgenza di ADR [Drici MD, Clément N, 2001; Hofer-Dueckelmann C et al, 2011; Soldini OP et al, 2011]. I dati di questo studio, similmente a quanto già segnalato da Budniz DS et al. [2007] e da Capuano A et al. [2009], mostrano come effettivamente il 56,68% delle segnalazioni totali siano riferibili a soggetti di sesso femminile che sono quindi più a rischio, anche se tale dato potrebbe essere una semplice conseguenza della prevalenza del sesso femminile nella popolazione generale, soprattutto nelle fasce d'età più avanzata che sono maggiormente soggette ad ADR. Interessante inoltre evidenziare come nei 142 casi di decesso segnalati nel database per il periodo incluso nell'analisi vi sia un rapporto nettamente in favore del sesso femminile (80 casi vs. 62 casi). Occorre però considerare come questa analisi per sesso sia soggetta ad un bias dato dalla differente aspettativa di vita media di uomini e donne in Italia (76,8 anni per i maschi e 82,9 per le femmine [Franceschi C et al, 2008]). Ciò può spiegare la differenza tra sessi, specie per quanto riguarda le segnalazioni di ADR nei pazienti over-80. È inoltre ipotizzabile come la differenza di suscettibilità alle ADR tra maschi e femmine sia dovuta a caratteristiche fisiologiche, quali peso, velocità di transito intestinale e percentuale di massa grassa, così come a differenze di tipo genetico/metaboliche e ormonali [Soldini OP et al, 2011]. La difformità tra il quadro ormonale maschile e femminile, che per esempio influenza i canali ionici a livello cardiaco (specie i canali del potassio) favorendo nelle donne un allungamento dell'intervallo QT, può infatti contribuire a spiegare perché la differenza dell'incidenza delle ADR tra maschi e femmine si faccia più marcata solo a partire dalla fascia d'età 15-19 anni, mentre risulta praticamente nulla per i pazienti under-

14. Diversi studi presenti in letteratura suggeriscono come anche l'età influisca molto sulla suscettibilità alle ADR [Field TS et al, 2004; Boobis A et al, 2009], infatti i pazienti anziani sono spesso soggetti a due importanti fattori di rischio cioè la politerapia e la presenza di più patologie concomitanti, che possono modificare i profili di sicurezza del farmaco e favorire interazioni tra specie medicinali differenti. Oltre il 50% delle reazioni gravi risulta essere a carico di pazienti over-65, così come l'89% dei decessi. La curva per fasce d'età della distribuzione delle ADR severe mostra inoltre un primo incremento già a partire dalla fascia d'età 66-75. La fascia d'età 76-85 anni risulta essere in assoluto la più a rischio di reazioni avverse a farmaci. Nella fascia pediatrica le ADR più frequenti risultano essere reazioni su base allergica e non gravi. I pazienti più a rischio sono gli under-4, senza particolari differenze tra sessi. Cohen AL et al. [2008] ha evidenziato come, negli Stati Uniti, quasi la metà (49,4%) dei pazienti pediatrici con ADE fosse concentrata nella fascia d'età 0-4. Simili risultati sono stati ottenuti anche da Priyadharsini R et al. [2011] più recentemente.

Dall'analisi dell'evitabilità delle ADR si evince come il 16,71% delle reazioni gravi siano state classificate come evitabili (circa 1 ogni 6). Inoltre, la percentuale di reazioni evitabili aumenta al 32,39% per le ADR a esito fatale. Questi dati, nonostante risentano di una minima variabilità dovuta alla soggettività dell'operatore sanitario che ha trattato la segnalazione, si rifanno a criteri predefiniti e danno un'idea della proporzione delle ADR evitabili e dunque del potenziale beneficio per la salute dei pazienti che si otterrebbe con una prevenzione mirata delle ADR.

Le patologie a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, prevalentemente su base allergica/immunitaria, sono le più coinvolte nelle ADR totali. Infatti 4 dei primi 6 Preferred Terms, in termini di frequenza, sono a carico della cute: orticaria (6,34%), prurito (3,81%), eritema (3,40%) e l'eruzione cutanea (2,33%). Sono inoltre particolarmente colpiti da patologie da ipersensibilità ed allergia a farmaci i pazienti pediatrici, con un picco nella fascia d'età 0-4, e la popolazione di mezz'età (20-39 anni).

Il warfarin, i FANS e gli antibiotici, quali acido acetilsalicilico, ketoprofene, ibuprofene, paracetamolo e amoxicillina (con e senza associazione con acido clavulanico), sono i farmaci più spesso coinvolti nell'insorgenza di queste reazioni su

base allergica. D'altro canto le patologie dell'apparato gastrointestinale sono le più frequenti, con il 17,24% su tutte le reazioni gravi segnalate. Sempre analizzando solo le ADR severe, le patologie su base emorragica, quali emorragia gastrointestinale e melena, emorragia rettale, epistassi, ematuria ed ematemesi risultano essere le più segnalate; questi dati assumono ancora più solidità se si tiene conto che i PA decisamente più segnalati per le reazioni gravi sono il warfarin e l'acido acetilsalicilico. Gli anticoagulanti e gli antiaggreganti risultano essere inoltre i più implicati anche negli eventi fatali registrati, che per oltre il 60% sono dovuti a eventi emorragici (emorragia cerebrale su tutti). In particolare, in 57 casi di decesso su 142 (40%), il paziente era in terapia con farmaci anticoagulanti (warfarin su tutti). Questi dati suggeriscono dunque come per i farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti orali occorra una speciale attenzione e monitoraggio della terapia. Nonostante ciò, se si valuta la lista dei PA più segnalati in merito ad ADR severe evitabili, in cima alla lista troviamo nuovamente warfarin e acido acetilsalicilico, dato che sottolinea le difficoltà nella gestione delle terapie con questi farmaci e che ribadisce l'importanza di una prescrizione razionale accompagnata dal monitoraggio dell'efficacia/sicurezza.

Come già ampiamente discusso la prescrizione delle terapie farmacologiche a carico di pazienti anziani necessita di maggiore attenzione [Beers MH et al, 1991]. Sono numerose le evidenze che documentano una scarsa appropriatezza prescrittiva a carico di pazienti over-65 in base ai criteri di Beers [Beers MH, 1997] e di STOPP/START [Gallagher P et al, 2011; Hamilton H et al, 2011; Lam MP, Cheung BM, 2012] (criteri standardizzati, basati su evidenze cliniche, che guidano l'appropriata prescrizione dei farmaci negli anziani).

Dall'analisi dei PA maggiormente coinvolti in ADR severe nei pazienti over-65 risulta infatti come tra i primi farmaci segnalati ve ne siano 3 controindicati, secondo i criteri precedentemente segnalati, tra cui la ticlopidina coinvolta in 124 ADR gravi in anziani e l'amiodarone coinvolto in 105 casi (controindicati nei pazienti over-65 con un elevato livello di gravità secondo i criteri di Beers) e la digossina (controindicata a dosaggi superiori a 0,125 mg/die sia secondo Beers che secondo STOPP/START).

L'uso concomitante di prodotti erboristici o integratori alimentari, così come l'assunzione di bevande alcoliche o di fumo, nonostante la predisposizione nella

scheda di segnalazione di campi appositi, sono stati estremamente sottosegnalati e dunque non è possibile stimare il reale utilizzo nella popolazione in studio. È ormai ben noto e confermato da numerosi lavori in letteratura come i prodotti naturali possano interagire sia con la farmacocinetica che farmacodinamica dei farmaci, alterandone l'efficacia o il profilo di sicurezza [Ministero della Salute: Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione. 2012] sfociando in reazioni avverse indesiderate. D'altra parte l'utilizzo di questi prodotti è ormai radicato nella popolazione, con percentuali di uso concomitante con i farmaci convenzionali stimate del 14-31% dei pazienti [Colalto C, 2010]. Occorrerebbe dunque una maggiore attenzione da parte dei medici, dei farmacisti e del personale sanitario in generale nei confronti dell'utilizzo di questi prodotti.

10 Limiti e punti di forza dello Studio

Lo Studio MEREAFaPS a causa della sua natura retrospettiva, potrebbe aver sottostimato la prevalenza degli accessi in Pronto Soccorso dovuti ad ADR, sia a causa di una perdita delle informazioni, che per una loro inadeguata documentazione. Inoltre, gli studi retrospettivi possono non essere in grado di identificare tutte le reazioni avverse a causa del numero limitato di codici ICD utilizzati in PS. È noto che non tutte le patologie connesse alla terapia farmacologica siano codificabili con questo sistema internazionale [Perrone V et al, 2014]. Per ovviare a questa limitazione abbiamo deciso di includere nelle analisi solamente i casi che erano stati riconosciuti come ADR dai clinici del PS. Altro limite importante potrebbe essere una sottostima della reale prevalenza delle ADR in quanto non tutti i soggetti che sviluppano una reazione avversa in seguito all'assunzione di uno o più farmaci si recano in PS. Infine, il fatto di avere individuato un referente unico per ogni unità operativa di PS potrebbe portare ad una deresponsabilizzazione degli altri medici verso la segnalazione delle ADR da loro osservate, riducendo così l'effetto globale della sensibilizzazione alla farmacovigilanza ricercata dagli obiettivi dello studio.

I progetti di farmacovigilanza attiva come questo dimostrano che è possibile unire alle attività per il miglioramento della segnalazione spontanea quelle di verifica dell'attività clinica, coinvolgendo attivamente gli operatori sanitari operanti all'interno delle strutture del sistema sanitario nazionale. Questo approccio permette di colmare le distanze tra l'attività regolatoria, svolta dalle Agenzie Nazionali, e la pratica clinica quotidiana.

Il Pronto Soccorso può e deve essere considerato il centro di osservazione privilegiato per lo studio delle ADR, sia nella fase di emergenza-urgenza, che nella fase di gestione e/o trattamento delle patologie croniche. Inoltre può essere considerato un collegamento diretto con la medicina del territorio (ADR da farmaci prescritti a domicilio e ritorno informativo ai MMG). Lo Studio MEREAFaPS ha dimostrato infine che una stretta collaborazione tra il farmacista “*facilitatore*” con

le altre figure sanitarie di PS (medico, infermiere, ostetrica eccetera) consente uno scambio di competenze multidisciplinari tra professionisti alla pari, in favore della salute dei pazienti e di una migliore gestione delle risorse economiche.

11 Conclusioni

Le reazioni avverse da farmaci rappresentano un importante problema sia per il loro costo economico a carico della società che per il profilo di sicurezza delle terapie farmacologiche e dunque per la salute dei pazienti.

Il costo stimato delle ADR giunte in PS per l'anno 2010-2011 nella sola regione Lombardia (valutate 32 Unità di PS partecipanti allo Studio MEREAFaPS) calcolato semplicemente come costo di trattamento in PS e costo in caso di ricovero, è stato di euro 5.184.270, con una spesa media per paziente di circa 585 euro; all'interno di questi vi è il costo delle ADR evitabili stimato in circa 3.009.800 euro [Perrone V et al, 2014].

Questo ci fa capire come una maggiore conoscenza della natura delle ADR, così come l'attuazione di strategie per minimizzarne l'impatto, possano portare a benefici sia dal punto di vista economico che del welfare dei pazienti.

Come già ampiamente discusso, negli ultimi anni il sistema della segnalazione di sospette ADR ha subito numerosi e importanti cambiamenti che hanno contribuito a sviluppare una maggiore consapevolezza e sensibilità da parte degli operatori sanitari e dei cittadini verso la farmacovigilanza.

Il miglioramento nelle attività di segnalazione è attribuibile alla positiva sinergia del lavoro tra l'AIFA, le Regioni, i Centri Regionali di Farmacovigilanza e i Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture sanitarie.

I progetti di farmacovigilanza attiva (come quello presentato in questa mia tesi di dottorato) coordinati dalle Regioni con finanziamenti AIFA, hanno avuto un forte impatto sul sistema della segnalazione consentendone una crescita proprio grazie alle risorse che si sono rese disponibili. Le esperienze condotte mostrano come la farmacovigilanza sia un'attività che richiede continui stimoli per mantenere costanti i risultati raggiunti e personale qualificato ed espressamente dedicato alle attività connesse in modo costante e continuo.

Seguendo il suggerimento dell'OMS, per cui un sistema efficace di segnalazione spontanea deve prevedere *“un progressivo coinvolgimento dei segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida messa a disposizione dei risultati del*

sistema”, sarebbe importante mettere in rete tutti i Pronto Soccorso italiani, investendo sulla formazione dei professionisti che vi operano.

12 Allegati

Allegato 1

Algoritmo di Naranjo per stimare la probabilità di reazione avversa da farmaci (ADR; Naranjo CA et al., Clin. Pharmacol. Ther. 1981, vol.30, pag.239-245).

QUESTIONARIO	SI'	NO	NON SO	PUNTI
1) L'ADR è tipica del farmaco in questione?	+1	0	0	
2) L'ADR è comparsa dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0	
3) L'ADR è migliorata dopo sospensione del farmaco e/o dopo somministrazione di antagonisti specifici?	+1	0	0	
4) L'ADR è ricomparsa dopo reintroduzione del farmaco?	+2	-1	0	
5) Ci sono altri motivi oltre al farmaco per spiegare la comparsa dell'ADR?	-1	+2	0	
6) L'ADR è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0	
7) L'ADR si accentua con l'aumento della dose o si riduce con la diminuzione?	+1	0	0	
8) L'ADR si è manifestata in precedenza con lo stesso farmaco o con un farmaco analogo?	+1	0	0	
9) Sono presenti segni obiettivi dell'ADR?	+1	0	0	
10) La concentrazione del farmaco nel plasma (o altro materiale biologico) era superiore al range terapeutico?	+1	0	0	

TOTALE:

Interpretazione dell'algoritmo di Naranjo:

- 1) **ADR definita** con punti > 8 = 9.
- 2) **ADR probabile** con punti da 5 a 8.
- 3) **ADR possibile** con punti da 1 a 4.
- 4) **ADR dubbia** con punti < 0 = 0.

Allegato 2

Scheda raccolta dati (Case report form).

STUDIO MEREAFAPS
SCHEDA DI SEGNALAZIONE
DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

Talloncino PS

N° Centro: Presidio Codice segnalazione Ministeriale

1. Iniziali paziente: <input type="text"/> <input type="text"/> <small>nome/cognome</small>		Data di nascita: <input type="text"/>		Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		Gravidanza SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
2. Origine etnica <input type="text"/>						Talloncino SDO				
3. Data e ora d'ingresso in PS: <input type="text"/>										
4. Motivo di accesso al PS (diagnosi): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>						Pregresso accesso a PS per la reazione in corso <input type="checkbox"/>				
5. Data insorgenza reazione <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>										
6. Azioni intraprese: <i>specificare</i>										
7. Gravità della reazione: ◇ GRAVE <input type="checkbox"/> decesso <input type="checkbox"/> ospedalizzazione o prolungamento osped. <input type="checkbox"/> anomalie congenite/deficit nel neonato <input type="checkbox"/> ha messo in pericolo di vita <input type="checkbox"/> invalidità grave o permanente ◇ NON GRAVE										
8. Esito: ◇ risoluzione completa ADR il ___/___/___ ◇ risoluzione con postumi ◇ decesso il ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco ◇ miglioramento ◇ reazione invariata o peggiorata <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> causa sconosciuta ◇ non disponibile										
9.										
	Farmaco <small>(e/o prodotti omeopatici e/o erboristici)</small>		Posologia <small>dose die e via di somministrazione</small>		Durata esposiz. <small>Dal AI</small>		Motivo d'uso	Sospetto ADR		
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
10. Informazioni sul farmaco:										
Il farmaco è stato sospeso?				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
La reazione è migliorata dopo la sospensione?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il farmaco è stato ripreso?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono ricomparsi i sintomi dopo la risomministrazione?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Descrizione dettagliata dell'EVENTO INDESIDERATO (ADE): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>										

} A

} B

} C

} D

} E

12. Esiste una causa alternativa, non da farmaci, dell'evento? NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Se Sì, indicare quale:		E																																																																																																																																																								
<hr/> <hr/> <hr/>																																																																																																																																																										
13. Pregresse reazioni da farmaci (e altre informazioni anamnestiche rilevanti):																																																																																																																																																										
14. Condizioni concomitanti predisponenti (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)																																																																																																																																																										
15. Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari, ecc. (specificare)																																																																																																																																																										
16. Ha assunto sostanze che interferiscono con il metabolismo: <input type="checkbox"/> alcool <input type="checkbox"/> fumo <input type="checkbox"/> sostanze d'abuso <input type="checkbox"/> medicina alternativa <input type="checkbox"/> alimenti																																																																																																																																																										
17. Dati clinici o laboratoristici significativi (compilare solo per gli esami alterati)																																																																																																																																																										
<table border="0"> <tr> <td></td> <td>↑</td> <td>↓</td> <td></td> <td>↑</td> <td>↓</td> <td></td> <td>↑</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>Leucociti</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>pO2</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Sodio (Na+)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Eritrociti</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>pCO2</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Potassio (K+)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Emoglobina</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>pH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Cloro (Cl-)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Ematocrito</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>HCO3</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Calcio (Ca++)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Piastrene</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Creatinina</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vol. Glob. Medio</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>CPK-totale</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Azotemia</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>T. Protrombina</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>CPK-MB</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Glicemia</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>PTT</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Amilasi</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Fibrina D-Dimero</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Bilirubina</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Altri esami:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Bilirubina diretta</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ALT (SGPT)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>AST (SGOT)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>GGT</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Fosf. alcalina</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		↑	↓		↑	↓		↑	↓	Leucociti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pO2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sodio (Na+)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eritrociti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pCO2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Potassio (K+)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Emoglobina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cloro (Cl-)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ematocrito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HCO3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Calcio (Ca++)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Piastrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				Creatinina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vol. Glob. Medio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CPK-totale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Azotemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	T. Protrombina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CPK-MB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PTT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				Amilasi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fibrina D-Dimero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bilirubina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Altri esami:						Bilirubina diretta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				ALT (SGPT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				AST (SGOT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				GGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				Fosf. alcalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	G
	↑	↓		↑	↓		↑	↓																																																																																																																																																		
Leucociti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pO2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sodio (Na+)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
Eritrociti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pCO2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Potassio (K+)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
Emoglobina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cloro (Cl-)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
Ematocrito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HCO3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Calcio (Ca++)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
Piastrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				Creatinina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
Vol. Glob. Medio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CPK-totale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Azotemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
T. Protrombina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CPK-MB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
PTT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				Amilasi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
Fibrina D-Dimero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bilirubina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Altri esami:																																																																																																																																																				
			Bilirubina diretta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
			ALT (SGPT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
			AST (SGOT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
			GGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
			Fosf. alcalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																		
18. Qualifica del segnalatore: <input type="checkbox"/> Medico <input type="checkbox"/> Specialista <input type="checkbox"/> Farmacista <input type="checkbox"/> Infermiere																																																																																																																																																										
20. Dati del segnalatore: Nome e Cognome _____ Tel. e Fax _____ E-Mail _____																																																																																																																																																										
21. Data di compilazione: <table border="1"> <tr> <td> </td> </tr> <tr> <td>gg</td> <td>mm</td> <td>aa</td> <td colspan="6"></td> </tr> </table>										gg	mm	aa							H																																																																																																																																							
gg	mm	aa																																																																																																																																																								
22. Firma del segnalatore: _____																																																																																																																																																										
23. Firma del Responsabile di farmacovigilanza _____																																																																																																																																																										

-
- A** Codice di segnalazione Ministeriale (compilato a cura del responsabile della sezione di farmacovigilanza). Generalità del paziente: codice numerico assegnato identificativo per ogni paziente, data di nascita, sesso, stato di gravidanza, origine etnica.
- B** Data e ora di ingresso in PS, motivo di accesso (diagnosi); segnalare qualora il paziente avesse avuto un pregresso accesso al PS. Data di insorgenza della reazione utile al fine di valutare la relazione temporale tra l'assunzione del farmaco e la comparsa dell'evento. Azioni intraprese da specificare in seguito all'insorgenza dell'evento.
- C** Specificare obbligatoriamente la gravità della reazione. Esito: barrare la voce corrispondente all'evoluzione della reazione.
- D** Informazioni relative alla/e specialità medicinale/i sospetta/e: per l'imputabilità di un ADR sono di grande rilevanza le caratteristiche del farmaco quali marca, dose e via di somministrazione. Indicazioni terapeutiche o altro motivo per cui il farmaco è stato usato. Effetto della sospensione del farmaco (importante per l'imputabilità farmaco-ADR): nella maggior parte dei casi se l'evento dipende dal farmaco, la sospensione della sua somministrazione (se possibile) e la risoluzione dell'evento (dechallenge positivo) facilitano la valutazione dell'imputabilità. Eventuale risomministrazione del farmaco: una reazione che, scomparsa dopo la sospensione del farmaco, ricompare ad una successiva somministrazione dello stesso farmaco (rechallenge positivo), ha una probabilità elevata di essere imputabile al farmaco.
- E** Descrizione dettagliata dell'evento indesiderato: devono essere riferiti tutti gli elementi disponibili per una accurata descrizione dell'evento avverso: segni e sintomi presentati dal paziente.
- F** L'intervista al paziente comprende domande su episodi precedenti di allergie da farmaci, uso di altre sostanze medicinali o prodotti fitoterapici, omeopatici, integratori e presenza di altre patologie. Ciò è particolarmente importante per lo studio delle interazioni farmacologiche la cui rilevanza clinica è potenzialmente imprevedibile, e per valutare se la presenza di determinate malattie possa predisporre alla tossicità del farmaco.
- Condizioni concomitanti o predisponenti da riportare per la ADR segnalata, inclusa la possibilità che il farmaco abbia causato in precedenza lo stesso evento.
- Riportare se il paziente ha assunto sostanze che interferiscono con il metabolismo (alcool, fumo, sostanze d'abuso, medicine alternative e alimenti).
- G** Devono essere riportati dati clinici o esami di laboratorio con i relativi valori.
- H** Informazioni sul segnalatore: qualifica e contatti.
- Data in cui viene compilata la scheda di segnalazione.
- Firma del segnalatore e del responsabile di farmacovigilanza.
-

Allegato 3

Algoritmo di Schumock-Thornton per stabilire se una ADR è evitabile (Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm. 1992;27:538).

Sezione A

Rispondere “SI” a una o più delle seguenti domande implica una ADR **sicuramente** evitabile

1. Era presente una anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco?
2. Il farmaco coinvolto era inappropriato per la condizione clinica del paziente?
3. La dose, la via di somministrazione, la frequenza di somministrazione erano inappropriate per l'età, il peso o il tipo di patologia di paziente?

Se le risposte sono tutte negative passare alle domande della sezione B

Sezione B

Rispondere “SI” a una o più delle seguenti domande implica una ADR **probabilmente** evitabile

1. Non sono stati effettuati il necessario monitoraggio plasmatico del farmaco o altri test di laboratorio necessari?
2. L'ADR era coinvolta una documentata interazione tra farmaci?
3. Nell'ADR era coinvolta una scarsa compliance?
4. Esisteva una misura di prevenzione non applicata al paziente?
5. Se una misura di prevenzione era stata applicata, era inadeguata o non appropriata?

Se le risposte sono tutte negative l'ADR **NON** era evitabile

Allegato 4

Dettaglio decessi (in ordine per età decrescente).

Età	Sesso	Motivo Decesso	PA Sospetto	ADR	Evitabilità
102	F	Il farmaco può avere contribuito	Digossina	Bradiparitmia, clono, convulsione, tossicità da agenti terapeutici	
96	M	Non indicato	Warfarin Sodico	Ematoma subdurale	Probabilmente Evitabile
95	F	Il farmaco può avere contribuito	Lisina Acetilsalicilato	Coma, Ematoma Sottocutaneo, Emorragia Cerebrale	
93	F		Warfarin Claritromicina Omeprazolo	Aumento del rapporto internazionale normalizzato, Interazione farmacologica	
92	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale, Coma	Non Evitabile
91	F		Ticlopidina	Emorragia subaracnoidea	
90	F	Non indicato	Levofloxacina	Shock anafilattico	Non Evitabile
90	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
90	M		Acido Acetilsalicilico	Ulcera gastrica con perforazione	Non Evitabile
90	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Coma, Emorragia Cerebrale, Emiplegia	Non Evitabile
90	F		Insulina Lispro Da Dna Ricombinante	Exitus per acidosi metabolica in pz con dm	

89	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Ipotensione, ematemesi, anemia, Epistassi, bradiaritmia	Evitabile
89	M		Warfarin	Anemia, Dispnea, Melena, Malessere, Sopore	Evitabile
88	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Traumatismo, emorragia	Non Evitabile
88	F		Acido Acetilsalicilico/Magnesio Idrossido/Algeldrato	Astenia	
88	F	Il farmaco può avere contribuito	Spironolattone Ramipril	Insufficienza renale acuta	
88	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia subaracnoidea	
87	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
87	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Afasia, Emorragia Del Tronco Encefalico, Emiparesi	Non Evitabile
87	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia	Non Evitabile
87	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia intracranica	
86	M	Il farmaco può avere contribuito	Lisina Acetilsalicilato	Emorragia, anemia, Ulcera gastrica	Probabilmente Evitabile
86	M		Warfarin	Insufficienza cardiaca, Arresto cardiaco	Evitabile
86	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Ematoma subdurale, emorragia subaracnoidea	Non Evitabile
86	M		Warfarin	Emorragia cerebrale	Evitabile

86	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Vomito a getto, emorragia cerebellare, sopore, Cefalea	Non Evitabile
86	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin Enoxaparina Sodica	Ematoma della parete addominale, shock emorragico, ematoma retroperitoneale	Non Evitabile
86	M		Clopidogrel	Emorragia cerebrale	
86	F		Warfarin	Vasta emorragia cerebrale con ipertensione endocranica; stato di coma e successivo arresto respiratorio	Non Evitabile
85	F	Il farmaco può avere contribuito	Lisina Acetilsalicilato	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
85	F		Delorazepam	Arresto respiratorio	Non Evitabile
85	F	Il farmaco può avere contribuito	Metolazone Furosemide Dabigatran	Iponatremia, insufficienza renale, Emorragia dal retto, Ipokaliemia	Evitabile
84	M	Dovuto alla reazione avversa	Fondaparinux Sodico	Emorragia cerebrale, convulsione	Non Evitabile
84	F	Non indicato	Amiodarone	Fibrosi del polmone, Depositi corneali	Non Evitabile
84	F	Dovuto alla reazione avversa	Warfarin	Shock emorragico	Evitabile
84	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Astenia, Anemia	Non Evitabile
84	M		Warfarin	Emorragia cerebrale, Coma	Non Evitabile

83	F		Metronidazolo Warfarin	Stato di ipocoagulabilità	Probabilmente Evitabile
83	M	Non indicato	Acenocumarolo, Acido Acetilsalicilico	Stato di ipocoagulabilità, emorragia cerebellare	Probabilmente Evitabile
83	F	Il farmaco può avere contribuito	Diclofenac	Morte, Edema Della Faccia	Non Indicato
83	F		Triazolam	Sopore	Non Evitabile
83	F		Acido Acetilsalicilico/Magnesio Idrossido/Algedrato	Emorragia subdurale	
83	F		Warfarin	Edema, Emorragia Cerebrale	
83	M		Warfarin	Shock emorragico	Non Evitabile
82	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
82	M		Levetiracetam	Epilessie	Non Evitabile
82	F	Il farmaco può avere contribuito	Lenalidomide	Neutropenia, shock settico, piressia, Conta linfocitaria diminuita	Evitabile
82	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Sincope, Coma, Emorragia Cerebrale	
82	F		Digossina	Bradycardia, tossicità da agenti terapeutici	
82	F		Acenocumarolo	Ulcera duodenale, melena	Evitabile
82	M		Warfarin Ciprofloxacina	Interazione farmacologica, aumento inr	Evitabile
82	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Non Evitabile

82	M		Warfarin	Emorragia cerebrale	
82	M	Il farmaco può avere contribuito	Dabigatran	Complicazione in emorragia celebrale tetraentricolare	Non Evitabile
81	M	Il farmaco può avere contribuito	Acenocumarolo	Emorragia cerebrale, Coma	Non Evitabile
81	F	Non indicato	Acido Acetilsalicilico	Ematoma subdurale	Probabilmente Evitabile
81	F		Glibenclamide/Metformina Cloridrato	Sopore, ipoglicemia	Non Evitabile
81	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
81	F	Non indicato	Metformina Cloridrato	Acidosi metabolica	Non Evitabile
81	F	Il farmaco può avere contribuito	Enoxaparina Sodica	Dolore addominale	Non Evitabile
81	M		Ticlopidina Warfarin	Afasia, Riduzione Del Livello Di Coscienza	Evitabile
81	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebellare	
81	M	Il farmaco può avere contribuito	Digossina	Tossicità ad agenti vari	Probabilmente Evitabile
81	F		Rivaroxaban	Emorragia cerebrale	

81	M		Lisina Acetilsalicilato	Esofagite erosiva, Duodenita erosiva	
81	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin Sodico	Emorragia cerebrale in pz in tao	
81	F		Enoxaparina Sodica	Emorragia cerebrale	
81	F		Lisina Acetilsalicilato	Emorragia cerebrale	
80	F	Non indicato	Fondaparinux Sodico	Idrocefalo, emorragia cerebrale, Coma	Probabilmente Evitabile
80	F		Warfarin	Emorragia cerebrale	
80	M		Alteplasi Clopidogrel	Ematoma cerebrale	Non Evitabile
80	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Ematoma subdurale	Non Evitabile
80	F	Dovuto alla reazione avversa	Warfarin	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
80	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin Acido Acetilsalicilico	Ischemia cerebrale	Probabilmente Evitabile
80	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebrale, Coma, aumento inr	Non Evitabile
80	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emiparesi, aumento inr, ematemesi, emorragia cerebrale	Non Evitabile
80	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebrale	
79	F	Non indicato	Warfarin	Emorragia subaracnoidea	Probabilmente Evitabile
79	M	Non indicato	Acenocumarolo	Emorragia cerebrale	Evitabile

79	M	Il farmaco può avere contribuito	Ciclofosfamide Rituximab Vincristina	Polmonite, neutropenia febbrile, insufficienza respiratoria	Non Evitabile
79	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Afasia, Emorragia Cerebrale	Evitabile
79	F		Ticlopidina	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
79	F	Il farmaco può avere contribuito	Amiodarone	Insufficienza renale acuta, ipertransaminase mia	
79	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Shock emorragico, insufficienza renale, Cardiaca, Epatica, Dispnea, ematoma retroperitoneale	Non Evitabile
79	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	
79	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	
78	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico Enoxaparina Sodica	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
78	M		Melfalan Talidomide	Neutropenia febbrile	Non Evitabile
78	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
78	M		Lisina Acetilsalicilato	Emorragia cerebrale	
78	F		Warfarin	Emorragia gastrica	
78	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Ematoma subdurale, Cefalea	
78	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
78	F	Il farmaco può avere contribuito	Clopidogrel	Emorragia cerebrale	Non Evitabile

77	F	Non indicato	Metformina	Acidosi lattica, coma	Evitabile
77	F	Dovuto alla reazione avversa	Ticlopidina Fondaparinux	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
77	M	Il farmaco può avere contribuito	Digossina	Arresto cardiaco, iperkaliemia, tossicità da agenti terapeutici	
77	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Stato di ipocoagulabilità, ecchimosi	
77	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
76	M	Dovuto alla reazione avversa	Lisina Acetilsalicilato	Emorragia cerebrale, Coma	Non Evitabile
76	F	Non indicato	Warfarin	Coma, Emorragie Cerebrale	Non Evitabile
76	F		Acenocumarolo	Aumento del rapporto internazionale normalizzato	Non Evitabile
75	M	Il farmaco può avere contribuito	Metformina	Acidosi lattica, dispnea, Astenia	Evitabile
75	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebellare e cerebrale	Probabilmente Evitabile
75	M	Il farmaco può avere contribuito	Dabigatran	Shock emorragico, emorragia gastrointestinale	Non Evitabile
75	F		Warfarin	Shock emorragico	
74	M	Il farmaco può avere contribuito	Acenocumarolo	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile

74	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Arresto respiratorio, emorragia cerebrale	
73	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Ictus ischemico, emorragia cerebrale	Non Evitabile
73	F		Diclofenac	Anemia emolitica	
72	F	Non indicato	Acido Acetilsalicilico	Emorragia	Probabilmente Evitabile
72	F		Metformina	Ipotensione, acidosi metabolica, ipokaliemia, perdita di coscienza	Evitabile
72	M		Dabigatran	Coma, Emorragia Cerebrale	Probabilmente Evitabile
71	M		Acido Acetilsalicilico	Ematuria	Non Evitabile
71	M		Alteplasi	Emorragia cerebrale post trombolisi	
70	F	Dovuto alla reazione avversa	Metformina	Acidosi lattica	Non Evitabile
70	F	Dovuto alla reazione avversa	Alteplasi	Epilessie, emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
70	M	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico Ticagrelor	Perdita di coscienza, cefalea	
70	F	Causa sconosciuta	Ramipril	Edema della faccia, angioedema	Non Evitabile
69	F	Il farmaco può avere contribuito	Capecitabina	Contrazione muscolare, insufficienza renale, Anemia, trombocitopenia, diarrea, infiammazione della mucosa	Probabilmente Evitabile

69	M		Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale, Emiparesi destra	Non Evitabile
68	F	Il farmaco può avere contribuito	Acido Acetilsalicilico	Coma, Emorragia Cerebrale	Non Evitabile
66	F	Il farmaco può avere contribuito	Sunitinib	Vomito, Dolore Addominale, Neutropenia, Trombocitopenia, Enterite, Sepsi	Non Evitabile
66	F	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
65	F		Warfarin Enoxaparina Sodica Acido Acetilsalicilico	Interazione farmacologica, Emorragia subaracnoidea, Ematoma subdurale	
63	M	Non indicato	Acido Acetilsalicilico	Emorragia	Probabilmente Evitabile
63	F	Il farmaco può avere contribuito	Dabigatran	Trombosi cerebrale	Evitabile
62	M		Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
61	F	Il farmaco può avere contribuito	Metformina Diclofenac	Acidosi metabolica	Probabilmente Evitabile
60	F	Dovuto alla reazione avversa	Metformina	Acidosi lattica	Probabilmente Evitabile
60	M	Il farmaco può avere contribuito	Alteplasi	Emorragia cerebrale	Non Evitabile
59	F	Il farmaco può avere contribuito	Nadroparina Calcica	Shock emorragico, Ematemesi, Melena	Probabilmente Evitabile
52	M	Non indicato	Sodio Valproato	Coma, acidosi metabolica, iperammoniemia	
51	M	Non indicato	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile

51	M	Non indicato	Acido Acetilsalicilico	Emorragia cerebrale	Probabilmente Evitabile
48	M	Il farmaco può avere contribuito	Warfarin Atorvastatina	Insufficienza nella funzione renale, rabdomiolisi, epistassi, trombocitopenia	Probabilmente Evitabile
35	M	Il farmaco può avere contribuito	Bevacizumab	Dolore addominale	Non Indicato
28	F	Il farmaco può avere contribuito	Metadone	Arresto cardiaco, abuso di farmaci	Evitabile
20	F	Il farmaco può avere contribuito	Etinilestradiolo/Gestodene	Embolia polmonare e infarto polmonare, Tvp, Arresto cardiaco	Probabilmente Evitabile
o	M	Il farmaco può avere contribuito	Vaccino Influenzale Virione Split Inattivato	Coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza multiorgano, arresto cardiaco, dispnea	Probabilmente Evitabile
o	M		Vaccino Difterico/Epatitico B Ricombinante/Haemofilus Influenzae B Coniugato E Adjuvato/Pertossico Acellulare/Poliomelittico Inattivato/Tetanico, Vaccino Pneumococcico Polisaccaridico Coniugato 13valente Adsorbito	Coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza multiorgano, arresto cardiaco, dispnea	Probabilmente Evitabile
-	F			Embolia polmonare e infarto polmonare, Tvp, Arresto cardiaco	

13 Bibliografia

- Addis A. Comunicazione orale. Role of Ministry of Health. Medications and breastfeeding. Trieste, 12 settembre 2004.
 - Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
 - Agenzia Sanità Pubblica Regionale Lazio. Quali tutele per la salute degli anziani del Lazio? Rapporto sullo stato di salute della popolazione anziana del Lazio. Roma, 18 ottobre 2005.
 - Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 1998;54:483-488.
 - Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTs: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ.* 2003;327 (7425):1222-5.
 - Aronson JK, Henderson G, Webb DJ, Rawlins MD. A prescription for better prescribing. *BMJ.* 2006 Sep 2;333(7566):459-60.
 - Auerbach KG. Breastfeeding and maternal medication use. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs.* 1999;28:554-63.
 - Bains N, Hunter D. Adverse reporting on adverse reactions. *CMAJ.* 1999 Feb 9;160(3):350-1.
 - Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995 Jul 5;274(1):29-34.
 - Bates DW, Spell N, Cullen DJ et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997 Jan 22-29;277(4):307-11.
 - Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997;157:1531-6.
 - Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* 1991;151:1825-32.
-

-
- Beijer H, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54.
 - Belton KJ and The European Pharmacovigilance Research Group. Attitude survey of adverse-drug reaction reporting by health care professionals across the European Union. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 1997;52:423-427.
 - Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1995;39:223-226.
 - Benton Re, Sale M, Flockhart DA et al. Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(4):413-8.
 - Boobis A, Watelet JB, Whomsley R et al. Drug interactions. *Drug Metab Rev.* 2009;41:486-527.
 - Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med.* 1997 Oct 13;157(18):2089-96.
 - Brown EG. Methods and Pitfalls in Searching Drug Safety Databases Utilising the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf.* 2003;26:145-58.
 - Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National Surveillance of Emergency Department for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA* 2006;296:1858-66.
 - Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med.* 2007 Dec 4;147(11):755-65.
 - Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust.* 2005 Mar 21;182(6):267-70.
 - Buurma H, De Smet PA, Egberts AC. Clinical risk management in Dutch community pharmacies: the case of drugdrug interactions. *Drug Saf.* 2006;29(8): 723-32.
-

-
- Capuano A, Irpino A, Gallo M et al. Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65: 721-8.
 - Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L. “Reazioni avverse a farmaci. Sospetto e Diagnosi” Raffaello Cortina Editore, 2009.
 - Causality assesement of an adverse event following immunization (AEFI). WHO/HIS/EMP/QSS. March 2013.
 - Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997 Jan 22-29;277(4):301-6.
 - Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child.* 2009;94(9):724-8.
 - Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008 Mar;152(3):416-21.
 - Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010;62:207-27.
 - Coulter DM. The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme in Pro-Active Safety Surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2000;9:273-280.
 - Davanzo R. Farmaci ed allattamento al seno. Ministero della Salute-AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco. Bollettino di Informazione sui Farmaci (BIF). 2005;2:66-71.
 - Davies EC, Green CF, Taylor S et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2):e4439.
 - De Luca d’Alessandro E, Bonacci S, Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly. *Clin Ter.* 2011;162:e13-8.
 - Demaagd G. High-risk drugs in the elderly population. *Geriatr Nurs.* 1995;16(5):198-207.
-

-
- Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(8):944-8.
 - Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for Adverse Drug Reactions? The example of drug induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24: 575-85.
 - Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9.
 - Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993 Jul-Aug;27(7-8):832-40.
 - Eudralex: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm
 - Faich GA, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance 1986. *Archives of Internal Medicine.* 1988;148:785-787.
 - Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. *New England Journal of Medicine.* 1986;314:1589-1592.
 - Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Am Geriatr Soc.* 2004;52:1349-54.
 - Franceschi C, Motta L, Motta M. The extreme longevity: The state of the art in Italy. *Exp Gerontol.* 2008;43:45-52.
 - Franceschi M, Scarcelli C, Niro V et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31(6):545-56.
 - Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L et al. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007;55(2):81-95.
 - Gallagher P, Lang PO, Cherubini A et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1175-88.
 - Gandhi TK, Weingart SN, Borus J et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1556-64.
-

-
- Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for Pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:419-425.
 - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_it.pdf.
 - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_it.pdf.
 - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 20 giugno 2012. REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 520/2012 DELLA COMMISSIONE del 19 giugno 2012.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/regolamento_di_esecuzione_ue_n_5202012.pdf.
 - AIFA. Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Aprile 2012.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/medicinali-sottoposti-monitoraggio-addizionale>.
 - Giusti A. Uso dei FARMaci, FARMacovigilanza e gestione dell'ALLAttamento. Collaborazione FARFALLA, Cnesps, Istituto superiore di sanità, 21-23 maggio 2012.
 - Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011;171:1013-9.
 - Härmark L, Van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008;64:743-52.
 - Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49:577-86.
 - Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Feb;63(2):136-47.
 - Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF. Benefits and risks of self-medication. *Drug Saf.* 2001;24(14):1027-37.
-

-
- Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1969;1(5643):536-9.
 - Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Therapie*. 1999 Jan-Feb;54(1):21-7.
 - Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *B J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):77-83.
 - Inman WHW, ed. *Monitoring for Drug Safety*, 2nd edn. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986; pp. 37-38.
 - Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med*. 2000;343:118-26.
 - IUPHAR, Newsletter 2000; 54.
 - Jacubeit T, Drisch D, Weber E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system. *Agents Actions Suppl*. 1990;29:117-25.
 - Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1585-95.
 - Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995 Oct 9;155(18):1949-56.
 - Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P et al. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Feb;53(2):207-10.
 - Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;58(7):479-82.
 - Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE et al. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Sep 1;60(17):1750-9.
 - Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Bräuer R et al. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet*. 1991;337(8741):591-4.
-

-
- Kubota K, Kubota N, Pearce GL et al. Signalling drug-induced rash with 36 drugs recently marketed in the United Kingdom and studied by Prescription-Event Monitoring. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995 Apr;33(4):219-25.
 - Lacoste-Roussillon C, Pouyane P, Haramburu F et al. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Jun;69(6):458-62.
 - Lam MP, Cheung BM. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5:187-97.
 - Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA,* 1998;279:1200-5.
 - Leape LL, Bates DW, Cullen DJ et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995 Jul 5;274(1):35-43.
 - **Lenti MC, Lombardi N, Mugelli A et al. Comment on "intussusception in children presenting to the emergency department". *Clin Pediatr (Phila).* 2014 Jun;53(6):610.**
 - Leone R, Magro L, Moretti U et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf.* 2010;33(8):667-75.
 - Levine RR. Factors modifying the effects of drugs in individuals. In: *Pharmacology. Drug actions and reactions.* Boston, Little Brown 1973;261-91.
 - Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V et al. Inappropriate medication is major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing.* 1992;21(4):294-300.
 - **Lombardi N, Pugi A, Maggini V et al. Underdiagnosis and pharmacovigilance. The case of allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):5054-5.**
 - **Lombardi N, Lenti MC, Matucci R et al. Ticagrelor-related dyspnea: An underestimated and poorly managed event? *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:238-9.**
-

-
- Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. *Western Journal of Medicine*. 1992;156:172-5.
 - Mackay FJ. Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Safety*. 1998;19:343-353.
 - Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83-94.
 - Mann RD, Andrews EB (eds.). In: *Pharmacovigilance*, John Wiley and Sons, Ltd, West Sussex, England; 2002.
 - Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Nov;46(5):505-11.
 - Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1997;16(6):355-65.
 - Milstien JB, Faich GA, Hsu JP et al. Factors affecting physician reporting of adverse drug reactions. *Drug Information Journal*. 1986;20:157-164.
 - Ministero della Salute: Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione. Uso di prodotti naturali come tisane ed integratori alimentari da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come bambini, donne in gravidanza o durante l'allattamento. Pubblicazione in data 26-03-2012.
 - Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A Pregnancy-Prevention Program in Women of Childbearing Age receiving Isotretinoin. *N Engl J Med*. 1995, July 13;333(2):101-6.
 - Mjörndal T, Boman MD, Hägg S et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jan-Feb;11(1):65-72.
 - Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;45(3):301-8.
-

-
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1752-9.
 - Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1997;43:177-181.
 - Motilla S, Folino-Gallo P, Franconi F. *Farmaci e donne*, 2008, Franco Angeli editore.
 - Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
 - National Association of Chain Drug Stores. *The Chain Pharmacy: Industry Profile 2001.* NACDS, Alexandria, VA, 2001.
 - Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1962-8.
 - Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002 Jul;22(7):915-23.
 - Perrone V, Conti V, Venegoni M et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014 Dec 3;6:505-14.
 - Perry ZA, Knapp DE. *Annual Adverse Drug Reaction Report: 1987* (document no. PB88-208095/AS). Springfield, VA: National Technical Information Service, 1988.
 - Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-9.
 - Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA.* 1977 Feb 28;237(9):879-81.
-

-
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
 - Priyadharsini R, Surendiran A, Adithan C et al. A Study of adverse drug reactions in pediatric patients. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2:277-80.
 - Rapporti OSMED.
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia>
 - Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Feb;54(12):959-63.
 - Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1981;282(6268):974-6.
 - Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: The data. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988;26:1-5.
 - Reimche L, Forster AJ, Van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(7):1043-50.
 - Rodriguez-Monguio R, Otero M, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*, 2003;21:623-50.
 - Rossi AC, Bosco L, Faich GA et al. The importance of adverse reaction reporting by physicians: suprofen and the flank pain syndrome. *JAMA*. 1988;259:1203-1204.
 - Roughead EE. The nature and extent of drug-related hospitalisations in Australia. *J Qual Clin Pract*. 1999 Mar;19(1):19-22.
 - Sachs HC, Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132:e796-809.
 - Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat 13*. 1999 Nov;(143):i-iv, 1-39.
-

-
- Schiavetti B, Clavenna A, Bonati M. Farmaci e allattamento al seno: ruolo di un Centro di Informazione sul farmaco. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*. 2005;19:15-23.
 - Schirm E, Schwagermann MP, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:386-90.
 - Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Jul;58(4):285-91.
 - Schneider PJ, Gift MG, Lee YP et al. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995 Nov 1;52(21):2415-8.
 - Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992 Jun;27(6):538.
 - Smyth R, Gargon E, Kirkham J et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *Plos One*. 2012;7(3):e24061.
 - Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex Differences in Drug Disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011:187103.
 - Steward RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging*. 1994;4(6):449-61.
 - Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf*. 2006;29(1):79-90.
 - Strom BL (ed.). *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed, John Wiley and Sons, Ltd, New York, NY; 2002.
 - Task Force on Risk Management. Report to the FDA Commissioner. Managing the Risks from Medical Product Use: Creating a Risk Management Framework. Part 3. How does FDA conduct postmarketing surveillance and risk assessment; May 1999.
 - Temple ME, Robinson RF, Miller JC et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(11):819-29.
-

-
- Tierney WM. Adverse outpatient drug events: a problem and an opportunity. *N Engl J Med*. 2003;348:1587-9.
 - Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 May;14(5):333-40.
 - Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P et al. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on elderly. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010; 32: 426-9.
 - Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S et al. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):413-20.
 - Wade OL, Beeley L. *Adverse Reactions to drugs*, 2nd ed. London, William Heinemann, 1976.
 - Wajne EJ. In: Walpole AL, Spinks A, eds. *The evaluation of drug toxicity*. London, Churchill, 1958;1-11.
 - Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, eds., *Advances in Inflammation Research*, Vol. 6. New York: Raven Press; 1984, p. 1.
 - Wester K, Jönsson AK, Spigset O et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65(4):573-9.
 - Williams ME, Pulliam CC, Hunter R et al. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jan;52(1):93-8.
 - Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R et al. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Sep 15;59(18):1742-9.
 - Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Feb 1;60(3):253-9.
-

- Xie HG, Kim RB, Wood AJ et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:815-50.
- Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec;39(12):1990-5.
- Zandieh SO, Goldmann DA, Keohane CA et al. Risk factors in preventable adverse drug events in pediatric outpatients. *J Pediatr.* 2008 Feb;152(2):225-31.
- Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ.* 2008 Jun 3;178(12):1563-9.
- Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP et al. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Aug;56(5):427-30.

14 Sitografia

- 1) www.agenziafarmaco.it
- 2) www.farmacovigilanza.org
- 3) www.istat.it
- 4) www.medicinagenere.org
- 5) www.salute.gov.it
- 6) www.sifweb.org
- 7) www.simg.it

15 Comunicazioni e Poster prodotti nell'ambito dello Studio MEREAFaPS

Comunicazioni

1. Pugi A., Moschini M., **Lombardi N.**, Mannelli F., Innocenti L., Calvani A.M., Maggini V., Gallo E., Di Pirro M., Lenti M.C., Lucenteforte E., Bonaiuti R., Tuccori M., Rossi M., Mugelli A., Vannacci A.; *Monitoring Program of Adverse Drug Reactions in a Pediatric Emergency Department*. *Convegno Monotematico SIF: Il Ruolo della Farmacologia Clinica in Età Pediatrica*. 14 Dicembre 2012, Napoli, Italia.

Poster

1. **Lombardi N.**, Pugi A., Maggini V., Moschini M., Lenti M.C., Gallo E., Lucenteforte E., Bonaiuti R., Mugelli A., Cecchi E. and Vannacci A.; *Allergic Acute Coronary Syndrome (Kounis syndrome): Report of 3 Cases Secondary to Oral Amoxicillin Use*. 13th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (ISoP). 1-4 October 2013, Pisa, Italy **AND** 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). 23-26 Ottobre 2013, Torino, Italia.
2. Lenti M.C.*, **Lombardi N.***, Fagnali B., Maggini V., Mugelli A., Pugi A., Vannacci A.; *An Uncommon Steven-Johnson Syndrome Induced by a β 2-Agonist Agent in a 6-years-old Child*. 13th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (ISoP). 1-4 October 2013, Pisa, Italy **AND** 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). 23-26 Ottobre 2013, Torino, Italia.
3. Moschini M., **Lombardi N.**, Pugi A., Maggini V., Gallo E., Lenti M.C., Bonaiuti R., Lucenteforte E., Mannelli F., Innocenti L., Calvani A.M., Mandò Tacconi F., Parrilli M., Tuccori M., Rossi M., Mugelli A., Vannacci A.; *Monitoring Program of Adverse Drug Reactions in a Pediatric Emergency Department (2013 Update)*. 13th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (ISoP). 1-4 October 2013, Pisa, Italy.
4. Pugi A., Lenti M.C., Maggini V., **Lombardi N.**, Gallo E., Bonaiuti R., Lucenteforte E., Moschini M., Calvani A.M., Mannelli F., Innocenti L., Parrilli M., Rossi M., Mugelli A., Vannacci A.; *Severe Intussusception after Administration of Anti-rotavirus Vaccine: Case Series*. 13th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (ISoP). 1-4 October 2013, Pisa, Italy **AND** 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). 23-26 Ottobre 2013, Torino, Italia.

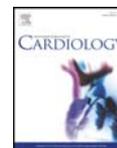
5. Saporiti A., Blandizzi C., Ruggiero E., Rossi M., Capogrosso Sansone A., Moschini M., Rimoli F., Cecchi E., Vannacci A., Montagnani S., Mantarro S., **Lombardi N.**, Santini M., Spisni L., Mannelli F., Verzuri M.S., Tuccori M.; *Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Emergency Department: Results of MEREAFaPS Study*. 13th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (ISoP). 1-4 October 2013, Pisa, Italy.
6. Parrilli M., Mandò Tacconi F., De Angelis A., **Lombardi N.**, Torro Martinez S.; *Monitoraggio delle Reazioni Avverse ai Farmaci in Pronto Soccorso: Progetto Mereafaps nell'azienda Sanitaria di Firenze*. XXXIV Congresso Nazionale Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO). 17-20 Ottobre 2013, Torino, Italia.
7. Parrilli M., Mandò Tacconi F., De Angelis A., **Lombardi N.**, Torro Martinez S.; *Il Contributo del Centro di Farmacovigilanza dell'azienda Sanitaria di Firenze al Progetto MEREAFaPS: Implementazione della Scheda ADR sul Programma Gestionale del Pronto Soccorso*. XXXIV Congresso Nazionale Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO). 17-20 Ottobre 2013, Torino, Italia **AND** XXII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia: La Valutazione dell'Uso e della Sicurezza dei Farmaci: Esperienze in Italia. 9 Dicembre 2013, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, Italia.
8. Lenti M.C., Di Pirro M., Pugi A., Maggini V., **Lombardi N.**, Gallo E., Lucenteforte E., Bonaiuti R., Parrilli M., Atzeni M., Vitali Rosati G., Rossi M., Tuccori M., Mugelli A., Moschini M., Vannacci A.; *Two Cases of Severe Intussusception after Administration of Anti-rotavirus Vaccine in Tuscany*. *Convegno Monotematico SIF: Il Ruolo della Farmacologia Clinica in Età Pediatrica*. 14 Dicembre 2012, Napoli, Italia.
9. Borsi V., Scialino G., Scala L., Olimpieri B., Vannacci A., Mannelli F., Innocenti L., Di Simone L., **Lombardi N.**, Moschini M., Calvani A.M.; *Importanza di un Progetto di Farmacovigilanza Attiva: il Caso di Due Segnalazioni Gravi da Vaccino Anti-rotavirus osservate presso l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze*. XXXIII Congresso Nazionale Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO). 11-14 Ottobre 2012, Bari, Italia.

16 Pubblicazioni prodotte nell'ambito dello Studio MEREAFaPS



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Letters to the Editor

Underdiagnosis and pharmacovigilance. The case of allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome)

N. Lombardi ^{a,b}, A. Pugi ^{a,b}, V. Maggini ^{a,b,*}, M.C. Lenti ^{a,b}, A. Mugelli ^{a,b}, E. Cecchi ^{b,c}, A. Vannacci ^{a,b}

^a Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health, Section of Pharmacology and Toxicology, Centre for Molecular Medicine (CIMMBA),

University of Florence, Florence, Italy

^b Tuscan Regional Centre of Pharmacovigilance, Florence, Italy

^c Prato Hospital Emergency Department, Prato, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 July 2013

Accepted 20 July 2013

Available online xxx

Keywords:

Case series

Kounis syndrome

Amoxicillin/clavulanic acid

Dear editor,

We read with great interest the manuscript by Ilhan E et al. [1] reporting the case of a 16 year-old child who developed a misdiagnosed Kounis syndrome (KS) induced by amoxicillin/clavulanic acid. The authors stated that KS is increasingly encountered in clinical practice and, as many experts currently do, they believe that KS is not an uncommon disease, but rather an under-diagnosed disease [2,3]. We strongly agree with this assumption and, as a Regional Centre of Pharmacovigilance, we would like to highlight the role of Pharmacovigilance Intensive Monitoring in the detection of under-diagnosed adverse drug reactions (ADR), including KS [4].

In particular, in the frame of an intensive ADR monitoring project activated in Tuscan County Emergency Departments, we encountered between December 2011 and February 2012, three cases of patients in a single hospital (Prato, Italy) who were diagnosed with unstable angina or acute myocardial infarction – according to analytical parameters, electrocardiographic abnormalities, and/or coronary angiography – in the context of an anaphylactic episode, after taking one or more pills of amoxicillin or amoxicillin/clavulanic acid.

A 57-year-old man, with cardiovascular (CV) risk factors (dyslipidemia and addiction to smoking) and a history of sensitivity to acetylsalicylic acid (ASA), received treatment for dental abscess with amoxicillin and clavulanic acid in December 2011. Fifteen minutes after taking 875/125 mg of the drug, he presented sudden chest pain,

nausea, diffuse skin rash and itching. Hypotension (75/50 mm Hg) and electrocardiographic abnormalities (initially a brief period of junctional rhythm and then sinus rhythm with ST segment elevation in leads D2, D3 and aVF, compatible with an acute inferior myocardial infarction) were observed on arrival at Prato Emergency Department (ED). The first blood tests were normal. After rapid administration of subcutaneous adrenaline, intramuscular antihistamines, intravenous corticosteroids and fluids the patient became hemodynamically stable. In 30 min since the ED admission, the patient was admitted to our Coronary Care Unit (CCU). Here he was asymptomatic and an electrocardiogram (ECG) was normal, so an urgent coronary angiography was not performed. A transthoracic ecocardiography revealed asynergy in posterior and inferior segments at the basal level, with hypokinesia at the midventricular level, and a left ventricular ejection fraction of 55%. The day after, blood analysis showed a peak of troponine I of 3.78 ng/mL and the coronary angiography revealed the presence of normal lesion-free coronary arteries. Forty-eight hours later, serum troponine values had returned to normal.

In January 2012, a 58-year-old man, with CV risk factors (hypertension, treated with nebivolol/HCT 2.5/12.5 mg/day and doxazosin 2 mg/day, and strong addiction to smoking) and hyperthyroidism (treated with tapazole 5 mg/day), received treatment with amoxicillin and clavulanic acid, in prophylaxis for dental extraction. A few minutes after taking one pill (875/125 mg) of the drug, he presented dyspnea, chest pain and diffuse skin rash, so he was admitted to our ED. His vital parameters were within normal range but chest examination showed diffuse wheezing. First blood tests were normal and an ECG showed sinus rhythm with ST segment elevation in lateral leads. After administration of intravenous corticosteroids, intramuscular antihistamines and fluids, symptoms gradually improved and the patient was hospitalized in CCU. During all his in-hospital stay, the patient was asymptomatic. A coronary angiography showed coronary arteries without lesions. A chest X-ray was normal and cardiac enzymes remained normal. Serial ECG analysis revealed a persistent normal sinus rhythm (the above repolarization abnormalities disappeared within a few hours). After two days the patient was discharged with a diagnosis of anaphylactic reaction associated to transient ST segment elevation.

A 64-year-old man, ex-smoker for 20 years and mildly overweight, with no other known CV risk factor and no history of atopy, presented to our ED in February 2012. He complained of severe oppressive retrosternal chest pain radiating to the left arm, associated to weakness

* Corresponding author at: Department of NeuroFarBa, CIMMBA, Viale Pieraccini, 6 50139, University of Florence, Italy. Tel.: +39 4271522; fax: +39 554271280.

E-mail address: valentina.maggini@unifi.it (V. Maggini).

and excessive sweating, which occurred while painting a wall at home. The patient reported being treated with amoxicillin (1000 mg) for a dental procedure for a few days. He had taken a total of 5 tablets and he stopped the medication the day before hospital admission because of intermittent epigastric pain. In ED, he presented with normal vital signs. He was given a sublingual dose of isosorbide dinitrate (5 mg) and administered 500 mg of ASA intravenously. An ECG showed non-specific left ventricular repolarization abnormalities. Thirty minutes later chest pain stopped and the patient was hospitalized in our Short Intensive Observation-High Dependency Unit (SIO-HDU). In treatment with ASA and low molecular weight heparin, monitoring of myocardial markers revealed increased levels of troponin I (0.14 ng/mL) after about 12 h. Based upon patient's clinical data, the consultant cardiologist decided for giving a clopidogrel loading dose of 600 mg before angiography. Heart catheterization revealed the subocclusion of anterior interventricular artery and circumflex artery in middle tracts. Dual percutaneous angioplasty and stenting were performed with optimal result.

Myocardial ischemia or infarction may be more common than suspected, in hypersensitivity, anaphylactic or anaphylactoid reactions and could explain some unexpected cardiac arrests or mortalities observed in these situations [5]. Recent studies have shown that the same mediators are increased in both allergic coronary and non-allergic coronary syndromes, and a common pathway seems to exist [6]. Is therefore Kounis syndrome the tip of the iceberg of a common pathway between allergic and non-allergic coronary syndromes that may be implicated in cases of coronary spasm and plaque erosion or rupture? Many questions about the exact pathophysiologic mechanism

of Kounis syndrome remain unanswered. The increasing number of cases published in the last few years shows that this condition should be taken into consideration in the differential diagnosis of ischemic heart disease.

In conclusion, it is our opinion that Kounis syndrome should be borne in mind especially when diagnosing patients with no CV risk factors who experience acute coronary syndrome and who report ingestion of a drug or a food accompanied by symptoms of anaphylaxis.

Acknowledgment

The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology.

References

- [1] İlhan E, Akbulut T, Gursurer M. An underdiagnosed syndrome: Kounis syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use in a 16 year-old child. *Int J Cardiol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.158>.
- [2] Bıteker M, Duran NE, Bıteker F, et al. Kounis syndrome: first series in Turkish patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9(1):59–60.
- [3] Bıteker M, Duran NE, Bıteker F, et al. Kounis syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use in a child. *Int J Cardiol* 2009;136(1):e3–5.
- [4] Harmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(8):743–52.
- [5] İlhan E, Güvenç TS, Poyraz E, Ayhan E, Soyulu O. Kounis syndrome secondary to cefuroxime axetil use in an asthmatic patient. *Int J Cardiol* 2009;137(3):e67–9.
- [6] Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013;35(5):563–71.

Comment on “Intussusception in Children Presenting to the Emergency Department”

Clinical Pediatrics

1

© The Author(s) 2014

Reprints and permissions:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0009922814526986

cpi.sagepub.com



**Maria Carmela Lenti PharmD^{1,2}, Niccolò Lombardi PharmD^{1,2},
Alessandro Mugelli MS, MD^{1,2}, Alessandra Pugi PharmD^{1,2},
and Alfredo Vannacci MD, PhD^{1,2}**

We read with great interest the article “Intussusception in Children Presenting to the Emergency Department” by Lochhead et al,¹ describing the clinical presentation, treatment, and outcome of children admitted to the emergency department (ED) due to a bowel intussusception (BI). The authors underline the importance of an early diagnosis and a prompt nonoperative intervention to obtain a good resolution of the event. We agree with this consideration and believe that it would be important to underline that BI could also be determined by an adverse drug reaction (ADR). Intussusception is an important cause of mortality and morbidity in children, so a timely diagnosis is essential to prevent unfavorable outcome.² In addition to clinical and instrumental examinations, we think that an accurate drug history with particular attention to rotavirus immunization would be desirable by ED professionals. Rotaviruses are the major cause of gastroenteritis among children, and the World Health Organization recommended including rotavirus vaccines (RVs) in national immunization programs. A low-level risk of BI after RVs, ~1 to 2 cases per 100 000 vaccinees, exists in some settings.^{3,4} Two recent international postlicensure evaluations have observed a statistically significant increased risk of nearly 5-fold for BI in the first week after administration of the first dose of both vaccines.^{3,4} We would like to emphasize the possibility of an underestimation of this serious ADR also caused by the difficulty to fully ascertain its causality assessment. It is our opinion that ED pediatricians should consider this potential association in daily clinical practice to reduce time of diagnosis especially when this event occurs during the first 3 to 6 days following vaccination.⁵ In conclusion, to better manage BI in children who present at the ED with abdominal pain, non-specific illness, or crying, it is necessary for health care professionals to consider also RV vaccine administration among the risk factors of this occurrence.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Supported by a grant for Pharmacovigilance by Italian Medicines Agency (AIFA) and Tuscany Region.

References

1. Lochhead A, Jamjoom R, Ratnapalan S. Intussusception in children presenting to the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:1029-1033.
2. Schwartz JL. Rotavirus vaccines, intussusception, and risk-benefit assessments. *JAMA Pediatr*. 2013;167:1093-1094.
3. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29:3061-3066.
4. Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364:2283-2292.
5. Haber P, Patel M, Pan Y, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics*. 2013;131:1042-1049.

¹Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health, University of Florence, Florence, Italy

²Tuscan Regional Centre of Pharmacovigilance, Florence, Italy

Corresponding Author:

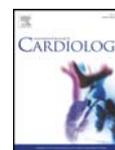
Niccolò Lombardi, University of Florence, Viale Pieraccini, Florence 6, 50139, Italy.

Email: niccolo.lombardi@unifi.it



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Letter to the Editor

Ticagrelor-related dyspnea: An underestimated and poorly managed event?

N. Lombardi^{a,b}, M.C. Lenti^{a,b,*}, R. Matucci^a, A. Mugelli^{a,b}, A. Vannacci^{a,b}^a Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health, Section of Pharmacology and Toxicology, Centre for Molecular Medicine (CIMMBA), University of Florence, Florence^b Tuscan Regional Centre of Pharmacovigilance, Florence

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 November 2014

Accepted 5 November 2014

Available online 6 November 2014

Keywords:

Ticagrelor

Dyspnea

Adverse drug reaction

Acute coronary syndrome

Dear Editor,

We read with great interest the paper 'Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients' by Gaubert et al. [1], a multicenter observational prospective study aimed at investigating the impact of dyspnea on ticagrelor discontinuation during the first month following percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). Discontinuation was defined by the authors as ticagrelor cessation following medical contact. This study is probably the first to investigate the rate of ticagrelor-related dyspnea and its impact on drug use. The authors observed that the rate of drug withdrawal was high in real world ACS patients and could therefore have a significant clinical impact. According to the study, ticagrelor was withdrawn in 16.7% of patients (n = 164) during the first month following PCI for an ACS and the main reason for discontinuation was drug-related dyspnea (55.6%). The authors conclude that improving the education of patients and physicians is warranted to reduce the rate of ticagrelor discontinuation. In addition, they assert that in most cases ticagrelor-related dyspnea was mild and sustained ticagrelor prescription for one year was shown to significantly reduce cardiovascular events in ACS patients compared to other antiplatelet agents. While on the one hand we agree with the authors about the possibility of improving the management of ticagrelor-related dyspnea

* Corresponding author at: Department of NeuroFarBa, CIMMBA, University of Florence, Viale Pieraccini, 6, 50139, Italy.

E-mail address: mariacarmela.lenti@unifi.it (M.C. Lenti).

by educating both patients and prescribers, on the other hand we believe that the ticagrelor-related dyspnea is not always an event as "mild" as authors affirmed, especially in the case of frail population such as ACS patients. Furthermore, the choice and duration of antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease (CAD) should be determined by the clinical framework and treatment strategy [2]. In this context, we suggest that continuing ticagrelor treatment should not be justified only by his best efficacy profile in the reduction of one-year cardiovascular events compared with other antiplatelet drugs [3], since in ACS patients the continuation of ticagrelor treatment in the presence of dyspnea might have a negative clinical impact on patient's general conditions and quality of life. This is also suggested by the paper recently published in your journal "First report of stent thrombosis after a switch therapy resulting from ticagrelor-related dyspnea" by Wu H. et al. [4], an interesting case report in which dyspnea contributed to the ticagrelor discontinuation. In their conclusion the authors suggest that ticagrelor should be discontinued in certain clinical situations and the management of switching therapy should be well-conducted to confer ischemic protection. During our activities of intensive pharmacovigilance monitoring in emergency departments (ED) in Florence (Italy) we encountered a case (the first described, at the best of our knowledge) of severe paroxysmal nocturnal dyspnea developed in a post-stenting ACS elderly 90-year-old man associated to the first use of ticagrelor (90 mg/die plus acetylsalicylic acid 100 mg/die). The event caused an ED admission and several days of hospitalization at the cardiologic intensive care unit (ICU). During hospitalization all cardio-respiratory and metabolic causes of dyspnea were excluded and ticagrelor treatment was discontinued only after that a pulmonologist consultant recommended the replacement of ticagrelor with clopidogrel, maintaining acetylsalicylic acid assumption. Drug discontinuation has led to a reduction in the frequency of nocturnal dyspnea episodes, with a gradual improvement of patient's general condition. Dyspnea is a relative frequent adverse event observed during ticagrelor therapy [3]. It has been hypothesized that the sensation of dyspnea in ticagrelor-treated patients is triggered by adenosine, because ticagrelor inhibits its clearance, thereby increasing its concentration in the circulation [5]. Since pulmonary, cardiac and metabolic diseases that are associated with dyspnea may be common among patients with ACS, it is critical to identify those cases of dyspnea that are not attributable to these conditions [6]. It is our opinion that to date both ED physicians and cardiologists are not yet sufficiently aware of the recognition and management of this adverse drug reaction (ADR). Herein we would like to emphasize the possibility of a *real world* underestimation and mismanagement of ticagrelor-

related dyspnea also caused by the difficulty to fully ascertain its causality assessment, especially in ACS elderly patients treated with several drugs. We believe that physicians should consider this potential association in daily clinical practice to reduce time of diagnosis especially when this event occurs early after ticagrelor administration. In conclusion, in order to better manage ACS patients who present at ED with respiratory distress and no other cardio-respiratory and metabolic conditions, it is necessary for prescribing healthcare professionals to consider ticagrelor replacement in order to maintain in this group of patients (1) antiplatelet therapy compliance and (2) a high quality of life without compromising their cardiovascular safety. Since the clinical impact of dyspnea resulting from ticagrelor is an unresolved issue [4], we believe that additional studies are needed to identify the optimal strategy to manage ticagrelor-related dyspnea and its possible consequent replacement therapy.

Conflict of interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Acknowledgment

The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology.

References

- [1] M. Gaubert, et al., Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients, *Int. J. Cardiol.* 173 (1) (2014) 120–121.
- [2] T. Pilgrim, S. Windecker, Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease, *Heart* 100 (2) (2014) 1750–1756.
- [3] L. Wallentin, et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 361 (11) (2009) 1045–1057.
- [4] H. Wu, et al., First report of stent thrombosis after a switch therapy resulting from ticagrelor-related dyspnea, *Int. J. Cardiol.* 176 (3) (2014) e127–e128.
- [5] M. Cattaneo, E.M. Faioni, Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb. Haemost.* 108 (6) (2012) 1031–1036.
- [6] V. Serebruany, et al., Incidence and causes of new-onset dyspnea in 3,719 patients treated with clopidogrel and aspirin combination after coronary stenting, *Thromb. Haemost.* 100 (2) (2008) 314–318.