



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Farmacologia

CReVIF

Responsabile scientifico:

Prof. Nicola Montanaro



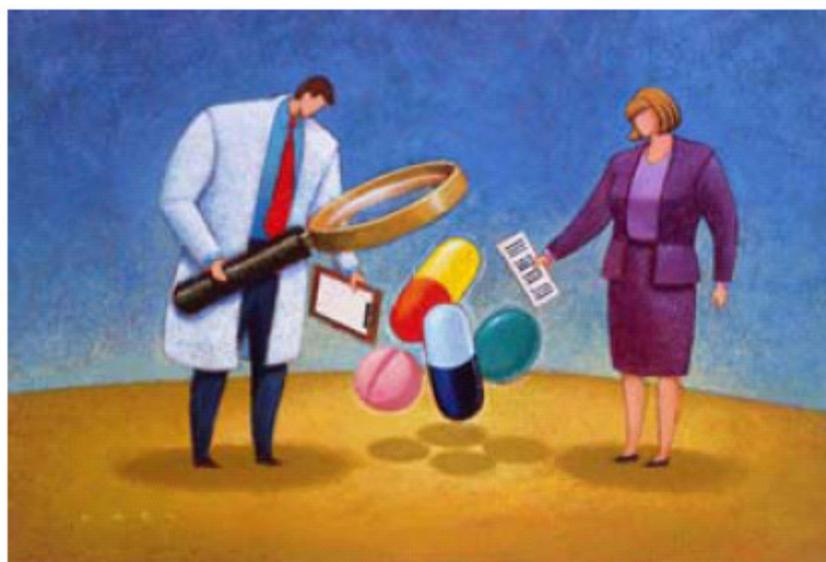
Assessorato Politiche per la Salute

Servizio Politica del Farmaco

Responsabile:

Dott.ssa Luisa Martelli

Farmacovigilanza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2009



A cura di:
Chiara Biagi
Giuseppe Roberto
Domenico Motola
(CReVIF)

Settembre 2010

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

VIA IRNERIO, 48 – 40126 BOLOGNA – TEL. 051-2091798 – TELEFAX 051-248862 – E-MAIL: crevif.farmacologia@unibo.it
VIALE A. MORO, 21 – 40126 BOLOGNA – TEL.051-5277291-FAX 051-5277061-EMAIL: segrpfm@regione.emilia-romagna.it

INDICE

PRESENTAZIONE	3
Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna	4
Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie	4
INTRODUZIONE	5
<i>Corsi ed iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza</i>	5
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI	7
<i>Andamento delle segnalazioni nella nostra regione</i>	7
<i>Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età</i>	10
<i>Fonti di segnalazione</i>	12
<i>Gravità delle reazioni segnalate</i>	15
<i>Linee guida per l'attribuzione della gravità e compiti dei Responsabile Aziendale di FV</i>	15
<i>Reazioni avverse ad esito fatale</i>	17
<i>Completezza delle informazioni</i>	20
Segnalazioni da vaccini	22
Segnalazioni da farmaci	24
<i>Reazioni avverse gravi e non note</i>	29
<i>Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la classificazione MedDRA.</i>	31
<i>Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC</i>	32
Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA	33
Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo	34
Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo	35
ANALISI DEI SEGNALI	38
Cetirizina e depressione (Zirtec® e generici)	39
Irbesartan e reazioni avverse psichiatriche (Aprovel® e Karvea®)	39
CONCLUSIONI	41
LINK UTILI	42

Presentazione

Il Centro Regionale di farmacovigilanza che opera attraverso due strutture, una universitaria, il CReVIF, e una dell'amministrazione regionale, il Servizio Politica del Farmaco, da luglio 2008 ha messo in atto diverse strategie per incrementare la qualità e la quantità delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini. Le attività formative nei confronti di Responsabili Aziendali hanno creato una Rete di professionisti in grado di diventare punti di riferimento preziosi per i segnalatori. Molti responsabili hanno a loro volta contribuito a diffondere la cultura della farmacovigilanza presso i reparti e le numerose strutture territoriali. Il Centro ha anche iniziato un corso itinerante per farmacisti convenzionati, nelle diverse aziende della Regione, che si concluderà nel 2011.

Il Centro ha adottato diversi strumenti per stimolare la segnalazione e diffondere la cultura della farmacovigilanza. Il bollettino "Pillole di sicurezza", pubblicato sul portale regionale Salut-ER e sul sito del CReVIF, giunto al sesto numero, è un mezzo veloce e dinamico in grado di trasmettere le principali novità in materia di farmacovigilanza ai Responsabili Aziendali e di conseguenza ai numerosi operatori che si occupano di sicurezza da farmaci. Il Centro ha supportato i Responsabili nell'inserimento delle schede, nella corretta codifica MedDRA delle ADR, nell'attribuzione della gravità delle reazioni.

Inoltre, il Servizio Politica del Farmaco ha finanziato numerosi progetti di FV attiva e ha supportato le Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera al fine di stimolare la segnalazione presso le Aziende Sanitarie favorendo le conoscenze del sistema di farmacovigilanza anche da parte degli specializzandi.

Come Centro Regionale desideriamo esprimere il nostro apprezzamento e ringraziamento a tutti coloro che con le loro segnalazioni hanno contribuito a creare e mantenere il flusso di informazioni che ha permesso di arricchire la banca dati nazionale della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ma soprattutto ai Responsabili Aziendali di farmacovigilanza, che, con il loro impegno, hanno permesso di far crescere e migliorare la qualità delle segnalazioni nella nostra Regione.

Auspichiamo che tutti gli operatori sanitari mantengano alto il livello di attenzione al fine di segnalare tempestivamente eventuali reazioni avverse attraverso le quali sarà possibile sviluppare il sistema di monitoraggio e rendere più sicuro l'utilizzo dei farmaci per i cittadini.

Luisa Martelli

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna

Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)

1) Servizio Politica del Farmaco (SPF)

Dott.ssa Luisa Martelli	segrpfm@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Daniela Carati	dcarati@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Elisa Sangiorgi	esangiorgi@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Maria Trapanese	mtrapanese@regione.emilia-romagna.it
Dott. Andrea Marchi	amarchi@regione.emilia-romagna.it

2) Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF)

Prof. Nicola Montanaro	nicola.montanaro@unibo.it
Dott. Domenico Motola	domenico.motola@unibo.it
Dott.ssa Chiara Biagi	chiara.biagi@unibo.it
Dott. Giuseppe Roberto	giuseppe.roberto3@unibo.it

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie (RAFV)

AUSL Piacenza	Dott.ssa Marilena Fusconi	m.fusconi@ausl.pc.it
AUSL Parma	Dott.ssa Giovanna Negri	gnegri@ausl.pr.it
AUSL Reggio Emilia	Dott.ssa Elisa Iori	iori.elisa@ausl.re.it
AUSL Modena	Dott. Mauro De Rosa	m.derosa@ausl.mo.it
AUSL Bologna	Dott.ssa Mirna Magnani	mirna.magnani@ausl.bologna.it
AUSL Imola	Dott.ssa Antonella Fadda	a.fadda@ausl.imola.bo.it
AUSL Ferrara	Dott.ssa Angela Benini	angela.benini@ausl.fe.it
AUSL Ravenna	Dott.ssa Matilde Palazzi	m.palazzi@ausl.ra.it
AUSL Forlì	Dott. Gianfranco Ravaglia	g.ravaglia@ausl.fo.it
AUSL Cesena	Dott.ssa Manuela Baraghini	farmaterr@ausl-cesena.emr.it
AUSL Rimini	Dott.ssa Alba Plescia	aplescia@auslrn.net
AOSP Parma	Dott. Fabio Caliumi	fcaliumi@ao.pr.it
AOSP Reggio Emilia	Dott.ssa Lidia Fares	lidia.fares@asmn.re.it
AOSP Modena	Dott.ssa Mara Cavana	cavana.mara@policlinico.mo.it
AOSP Bologna	Dott.ssa Cristina Puggioli	direzfarm@aosp.bo.it
AOSP Ferrara	Dott.ssa Rossella Carletti	r.carletti@ospfe.it
II.OO.RR. Rizzoli	Dott. Massimiliano Luppi	massimiliano.luppi@ior.it

Introduzione

Nel corso del 2009 si è assistito ad un notevole incremento del tasso di segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, sia a livello nazionale che a livello regionale. L'incremento percentuale italiano è stato pari al 28% (con 3083 report in più rispetto al 2008), mentre in Emilia Romagna si è osservato un aumento del 26%, corrispondente a 227 segnalazioni in più rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Va precisato che i dati riportati nel presente rapporto si riferiscono al giorno indice 31 marzo 2010, data in cui è stata teoricamente chiusa la raccolta delle segnalazioni relative all'anno 2009, ciò al fine di poter predisporre l'annuale rapporto regionale sulla farmacovigilanza.

L'Emilia Romagna contribuisce quindi per l'8% circa al totale nazionale, ponendosi come quarta regione italiana per numero di segnalazioni, preceduta da Lombardia, Toscana e Veneto, mentre risulta essere la settima regione italiana come tasso di segnalazioni, dietro anche quindi ad alcune regioni che pure partono da numeri assoluti di segnalazioni molto bassi (per maggiori dettagli, si veda Tabella 1).

Attualmente, il database regionale contiene 11.246 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR), in numero superiore rispetto alle segnalazioni presenti nel più recente archivio della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Inoltre, è proseguita la collaborazione con il GIF, Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza, nell'analisi periodica delle segnalazioni spontanee pervenute dalle 8 regioni aderenti. La disponibilità di un database che raccoglie segnalazioni provenienti da più regioni consente di effettuare l'analisi dei "potenziali segnali"¹ su un maggior numero di report per ogni singolo farmaco e quindi di ottenere una più alta potenza statistica dall'analisi dei dati. Le schede presenti nella RNF indicano come le segnalazioni del gruppo GIF, che ad oggi comprende le regioni Veneto, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia, la Provincia autonoma di Trento, Toscana, Campania e Friuli Venezia Giulia, costituiscano oltre l'81% delle segnalazioni italiane per l'anno 2009, rispetto a una corrispondente popolazione che rappresenta circa il 59% di quella nazionale. A breve sarà disponibile il rapporto GIF relativo alla segnalazione spontanea nel 2009 (<http://www.gruppogif.org>), mentre all'indirizzo <http://www.gruppogif.org/segnali.htm> è possibile consultare i segnali commentati nel 2009 dalle Regioni aderenti al GIF.

Corsi ed iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza

Nell'anno in corso, il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) (costituito da figure professionali appartenenti al Servizio Politica del Farmaco della Regione e al CReVIF, in virtù del rapporto di collaborazione in corso da molti anni e dell'esperienza maturata dal CReVIF nell'ambito della farmacovigilanza), ha organizzato il **Terzo corso regionale di**

¹ In farmacovigilanza un segnale non è altro che un'ipotesi, o meglio un allarme, sulla possibile associazione, quindi non già stabilita bensì potenziale, fra l'assunzione di un farmaco ed un rischio precedentemente ignoto o quantitativamente e/o qualitativamente differente da quello che ci si poteva aspettare.

farmacovigilanza (Bologna, 17-19 novembre 2009), che, come nei precedenti corsi, ha visto la partecipazione di tutti i referenti aziendali e regionali per la vigilanza sui farmaci, per la vigilanza sui dispositivi medici e per la gestione del rischio clinico, ma anche di numerosi altri professionisti a vario titolo interessati al tema della sicurezza dei farmaci.

Diverse sono state le tematiche affrontate, tra cui l'andamento delle segnalazioni spontanee di ADR nel 2009, i progetti di farmacovigilanza in corso a livello ospedaliero e territoriale, la persistenza in terapia cardiovascolare, i progetti sull'appropriatezza e sui determinanti dell'uso dei farmaci a livello ospedaliero, l'informazione indipendente sui farmaci e la vigilanza dei dispositivi medici. Ancora più recentemente (18 giugno 2010) si è tenuto un seminario multitematico volto ad approfondire da una parte la terminologia MedDRA e la sua applicazione alla codifica delle reazioni avverse presenti nelle schede di segnalazione, dall'altra la farmacovigilanza negli studi osservazionali e nei registri sottoposti a monitoraggio. E' ferma intenzione del Centro Regionale di Farmacovigilanza continuare questa proficua collaborazione tramite ulteriori incontri periodici con i Responsabili aziendali della farmacovigilanza.

Analisi delle segnalazioni

Andamento delle segnalazioni nella nostra regione

Alla data del 31 marzo 2010, le segnalazioni presenti nella RNF con data insorgenza 2009 erano 1092, con un incremento di 227 segnalazioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (+26%).

L'analisi del presente rapporto è riferita a tali segnalazioni; tuttavia se si considerano la ADR inserite nella RNF, si riscontra per l'anno 2009 un numero di segnalazioni pari a 1219. Tale discrepanza è dovuta ad un ritardo nella trasmissione delle schede di sospetta ADR da parte del segnalatore al RAFV. In particolare, la quasi totalità delle schede eccedenti riguarda sospette ADR occorse nel 2008 a seguito della somministrazione del vaccino contro il papilloma virus, oggetto di un piano di sorveglianza nazionale (114 su 127).

Nella Tabella 1 è riportato il confronto 2009 vs 2008 del numero di segnalazioni, delle segnalazioni gravi e degli incrementi/decrementi percentuali per tutte le regioni italiane.

Per quanto riguarda il numero di segnalazioni per singola Azienda relativo al biennio 2008/2009 (riportate in Figura 1), anche quest'anno l'AUSL di Modena ha prodotto il maggior numero di segnalazioni (201 segnalazioni), mentre l'Istituto Ortopedico Rizzoli ha effettuato 4 segnalazioni.

Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2008-2009

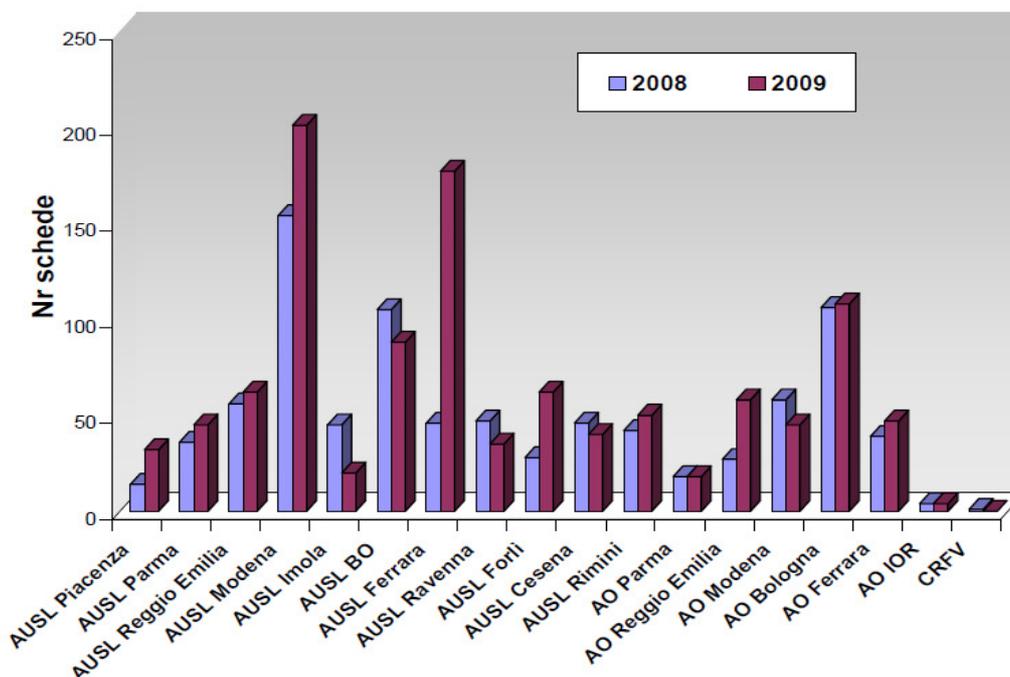


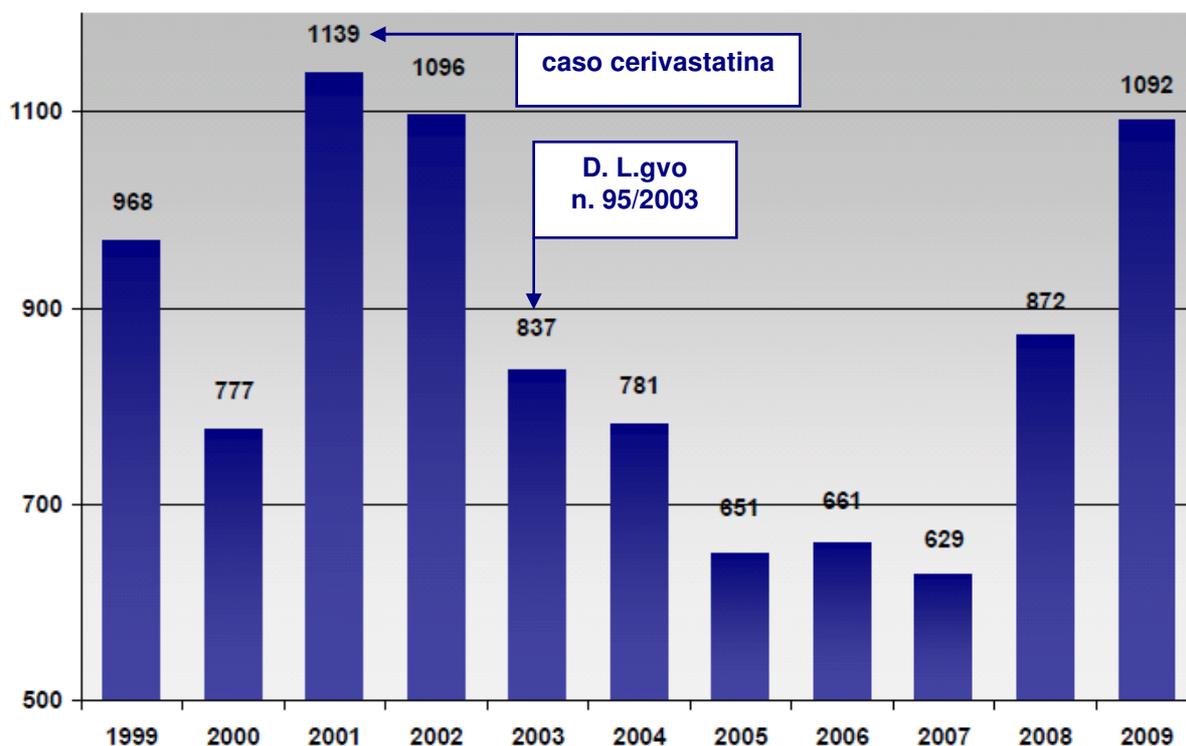
Tabella 1. Confronto del numero di segnalazioni 2009 vs 2008 delle Regioni italiane

Regione	Nr Segnalazioni 2008	% gravi 2008	Nr Segnalazioni 2009	% gravi 2009	Δ % segnalazioni 2009-2008	Nr segnalazioni x 100.000 abitanti
Lombardia	4009	22	5792	34	44	59
Toscana	1547	22	1639	20	6	44
Friuli V. Giulia	208	13	468	11	125	38
Basilicata	72	15	193	12	168	33
Molise	20	25	103	16	415	32
P.A. Trento	123	24	154	17	25	30
Veneto	1033	25	1201	22	16	25
Emilia Romagna	865	23	1092	25	26	25
P.A. Bolzano	68	12	120	14	76	24
Liguria	195	31	336	12	72	21
Marche	200	27	306	22	53	19
Valle D'aosta	18	33	24	25	33	19
Piemonte	543	22	522	20	-4	12
Umbria	82	40	94	32	15	11
Abruzzo	192	30	132	26	-31	10
Campania	410	58	595	46	45	10
Sicilia	515	34	510	27	-1	10
Sardegna	119	36	130	35	9	8
Lazio	334	21	401	25	20	7
Puglia	389	28	295	29	-24	7
Calabria	59	27	78	36	32	4
Non specificato	/	/	1	100	/	/
Totale	11101	25	14184	28	28	24

N.B. L'accesso al sistema per l'acquisizione dei dati è avvenuto in data 31 marzo 2010. Ad oggi, per il ritardo nella immissione dei dati nella rete nazionale, il numero di segnalazioni insorte nel 2009 per l'Emilia Romagna è superiore, passando da 1092 in data 31 marzo 2010 a 1125 segnalazioni il 31/08/2010.

La Figura 2 mostra l'andamento delle segnalazioni dal 1999 al 2009. Come si evince dal grafico, l'andamento ha subito nel corso degli anni alcune variazioni di rilievo. In particolare, nel 2001 vi fu un picco del numero di segnalazioni imputabile allo “scandalo Lipobay” scoppiato nel luglio del 2001 e riguardante alcuni casi fatali di insufficienza renale acuta e rabdomiolisi. A tale evento, infatti, fece seguito un'ampia copertura mediatica da parte della carta stampata e delle televisioni nonché la revoca immediata dell'AIC per tutte le specialità contenenti cerivastatina. Al contrario, nel 2003 si registrò un improvviso calo del numero di segnalazioni. Questo fenomeno fu probabilmente dovuto alla concomitante entrata in vigore del decreto legislativo 95/2003 che introdusse alcune novità determinanti rispetto al precedente decreto, tra cui l'obbligo di segnalazione delle ADR da farmaci soltanto alle reazioni avverse gravi e non note, l'abolizione delle sanzioni per chi non segnalava, l'invio tempestivo della scheda di segnalazione (e non più entro 3 o 6 giorni come previsto in precedenza). Fortunatamente dal 2008 il numero di segnalazioni, per le numerose attività nazionali e regionali svolte, sta registrando un costante e sensibile aumento, e i dati del 2009 a dimostrano come la segnalazione spontanea in Emilia Romagna, come nel resto del paese, stia continuando la sua crescita.

Figura 2. Andamento del numero di segnalazioni dal 1999 al 2009



N.B. Il numero di segnalazioni per anno corrisponde al valore registrato nel giorno indice fissato per l'acquisizione dei dati: il giorno indice è arbitrario e può essere soggetto a lievi variazioni.

Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età

Nella Figura 3 è riportata la distribuzione del numero di segnalazioni per classe di età e per sesso. Il maggior numero di ADR, come atteso, ha interessato la fascia di età compresa tra 69 e 80 anni nonché quella pediatrica.

La fascia d'età adulta è quella solitamente più esposta alle terapie o politerapie farmacologiche con un rischio proporzionalmente maggiore di sviluppare reazioni avverse.

Nel caso invece della popolazione pediatrica si tratta principalmente di reazioni avverse da vaccini. Nel caso delle ADR da farmaci, spesso la loro comparsa nella popolazione pediatrica è associata ad un uso *off-label* dei farmaci. Molte molecole presenti sul mercato sono infatti prive dell'autorizzazione per l'uso specifico nei bambini e questo panorama non è sostanzialmente cambiato negli ultimi anni. Nel caso delle terapie farmacologiche in pediatria, le segnalazioni spontanee forniscono quindi un contributo ancor più rilevante in quanto aumentano le poche conoscenze sulla tollerabilità e sulla sicurezza dei farmaci in questa fascia d'età².

A questo proposito, l'Agenzia Regolatoria Europea (EMA) nel gennaio 2007 ha emanato il Regolamento Europeo Pediatrico, una direttiva che si propone di fare chiarezza in merito ai farmaci non autorizzati per l'uso nel bambino³. Tale Regolamento impone agli Stati Membri, Italia compresa, di comunicare all'EMA i dati disponibili su tutti gli impieghi "diffusi e sistematici" dei medicinali ad uso pediatrico attraverso la produzione di una lista dei farmaci, indicati (*in label*) e non (*off label*), in questa categoria di pazienti. L'AIFA ha perciò costituito nel 2008 il Working Group Pediatrico (WGP), un gruppo multidisciplinare formato da esperti nel campo della pediatria, da componenti dell'AIFA e da componenti esterni con competenze diverse e complementari tra loro. Il lavoro svolto finora dal WGP, grazie alla collaborazione degli ospedali pediatrici coinvolti nella ricerca, ha portato alla produzione di una prima lista di farmaci costituita da 136 principi attivi, appartenenti a tutte le categorie ATC, anche se la maggior parte di essi afferisce alla categoria dei farmaci cardiovascolari (tra cui antiaritmici, farmaci per l'ipertensione polmonare arteriosa etc.). Per ogni principio attivo vengono riportate diverse informazioni, tra cui le evidenze scientifiche a supporto dell'uso *off label* e alcune note riguardanti i possibili ambiti e limiti d'uso nella popolazione pediatrica. La lista è soggetta ad aggiornamento periodico con scadenza semestrale e, a seguito della approvazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale N.22 del 28/01/2010, alla quale rimandiamo per maggiori dettagli.

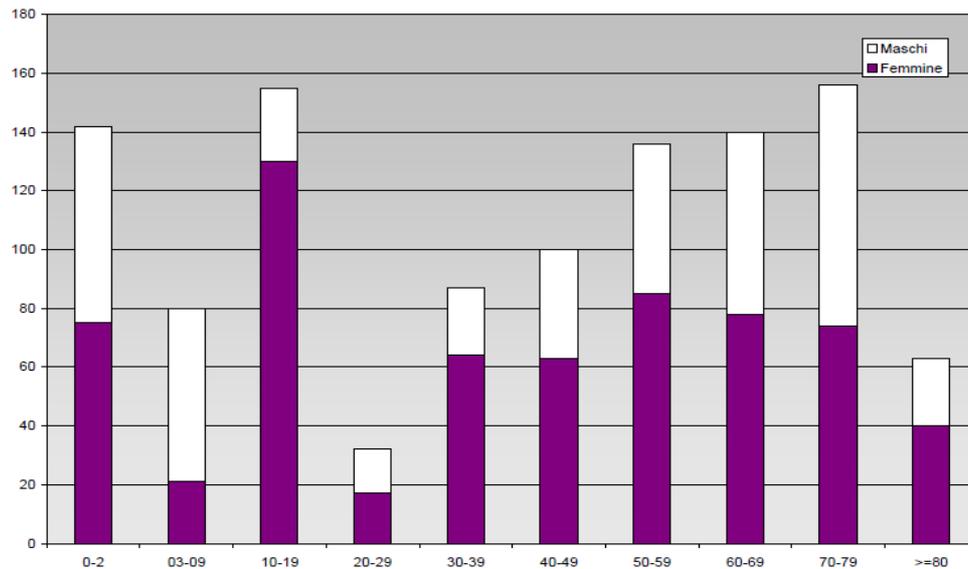
Questo lavoro, oltre che a ottemperare a quanto richiesto dalla Comunità Europea, ha permesso un aggiornamento dei farmaci erogabili a totale carico del SSN (legge 648/96).

2 http://www.sifoweb.it/attivita_scientifica/pdf/farmaci_cardiovascolari_ped.pdf

3 <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso, la maggior parte delle segnalazioni ha coinvolto la popolazione di sesso femminile (ADR maschi = 40,5%; ADR femmine = 59,5%)^{4,5,6,7}. Ciò risulta evidente soprattutto nelle adolescenti di età compresa fra 10 e 19 anni, fascia di età che, dal 2008, è stata coinvolta nella campagna gratuita di offerta del vaccino contro il virus del papilloma umano.

Figura 3. Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età



4 Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002 Oct;16(5):343-6.

5 Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85.

6 Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol.* 2001 May-Jun;20(3):149-52.

⁷ Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.

Fonti di segnalazione

I medici ospedalieri rappresentano anche per il 2009 la principale fonte di segnalazione in Emilia Romagna. Poco al di sotto troviamo i medici dei distretti sanitari il cui contributo sul totale delle segnalazioni annuo è aumentato rispetto al 2008 del 14,5%, aumento atteso date le numerose dosi di vaccino antiinfluenzale somministrate, oltre che di vaccino antipapilloma virus e delle normali vaccinazioni previste in età pediatrica.

Molto distaccati, invece, i medici del territorio (MMG e Pediatri di Libera Scelta) e gli specialisti, il cui apporto percentuale è all'incirca dimezzato rispetto al 2008 (Figura 4). A tale scopo, in Emilia Romagna è in atto uno studio, promosso dal CReVIF in collaborazione con tre Aziende Sanitarie della Regione (Piacenza, Ferrara e Rimini), volto a studiare il fenomeno della sottosegnalazione fra i medici di medicina generale. La prima fase dello studio (Fase I) ha avuto come obiettivo quello di indagare le caratteristiche e le attitudini della popolazione oggetto di studio attraverso un questionario [disponibile all'indirizzo http://www.crevif.it/allegati/1431_Studio%20regionale%20sulla%20sottosegnalazione_Rapporto%20fase%20I.pdf]. I risultati di questa prima fase hanno evidenziato che, oltre ad una scarsa conoscenza delle modalità di segnalazione (come e quando segnalare) da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG), fra le principali cause alla base della sottosegnalazione vi è la mancanza di tempo, legata anche all'assenza di una procedura più veloce ed informatizzata. Attualmente lo studio si trova nella seconda fase (Fase II), la quale prevede un intervento sulle AUSL campione attraverso l'invio a cadenza mensile di una breve rassegna sui principali problemi riguardanti la sicurezza dei medicinali, nonché una serie di informazioni sulle segnalazioni effettuate nella rispettive AUSL. A ciò seguirà la valutazione degli interventi messi in atto (Fase III), in risposta ai quali ci si attende un incremento della quantità e della qualità della segnalazioni.

Ancora troppo basso, e in leggera diminuzione rispetto allo scorso anno, è il contributo dei farmacisti (1,9%), nonostante a livello nazionale sia stato registrato un aumento (11,9% vs 12,5%). In leggera crescita invece le segnalazioni da infermieri (0,8%). Praticamente assenti sono le segnalazioni da cittadini (4 segnalazioni) e dei farmacisti, essenziali per poter ottenere informazioni di sicurezza sui farmaci da banco e sui prodotti erboristici che, essendo di libera vendita, spesso sfuggono al controllo del medico.

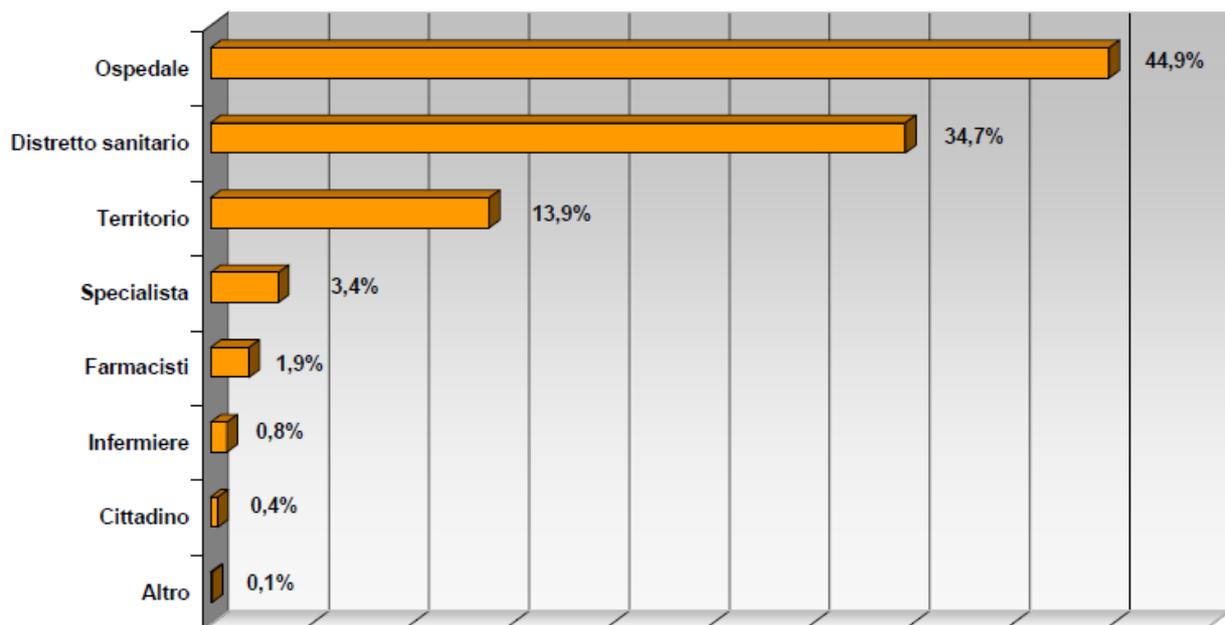
I tassi di segnalazione delle ADR rispetto al numero di abitanti e al numero di medici della nostra regione (Tabella 2) sono i seguenti:

- 25 ADR / 100.000 abitanti (4.337.966 abitanti⁸);
- 8 ADR / 100 medici (13.212 medici⁹).

⁸ Fonte Istat – dati aggiornati al 2009 (<http://demo.istat.it/pop2009/index.html>).

⁹ Fonte Regione Emilia Romagna (<http://ermes.regione.emilia-romagna.it/>).

Figura 4. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2009



Per quanto riguarda la percentuale di medici con almeno una segnalazione si nota una estrema variabilità tra le singole aziende: ad esempio si va dal 3% per Ravenna e Istituto Ortopedico Rizzoli ad oltre il 21% per Ferrara, mentre a livello regionale questo valore si attesta solo al 4%, in leggero calo rispetto all'anno precedente (4,5%). Ciò nonostante, a fronte di una diminuzione del numero assoluto di medici segnalatori (oltre 50 in meno rispetto al 2008), il numero di schede inserite nella RNF nel 2009, come già sottolineato, è cresciuto sensibilmente: Questo dato si traduce, pertanto, in un aumento del numero di segnalazioni pro capite per i medici segnalatori (con almeno una segnalazione) che potrebbe in parte essere dovuto al continuo aumento dei progetti di farmacovigilanza, primo fra tutti il monitoraggio AIFA dei farmaci sottoposti a Registro.

A tal proposito, come ricordato nei precedenti rapporti, l'esperienza internazionale suggerisce che un sistema di farmacovigilanza per essere efficiente deve avere un tasso annuale di 30 segnalazioni per 100.000 abitanti, con una percentuale di ADR gravi almeno del 30% e deve coinvolgere almeno il 10% dei medici¹⁰. E' da sottolineare, però, che tali valori di riferimento riguardano le segnalazioni provenienti dalla farmacovigilanza passiva, ossia dalla segnalazione spontanea, e che il database della RNF, come anche quello del GIF, fino a giugno 2010, non ha permesso di distinguere le segnalazioni provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva dalle altre, sebbene quest'ultime rappresentino una quota minore rispetto al totale delle segnalazioni.

Tabella 2. Relazione numero segnalazioni/ abitanti/ medici

Azienda	Nr segnalazioni	Nr abitanti	Nr segnalazioni x 100.000 abitanti	Nr medici	Nr segnalazioni x 100 medici	Nr medici (%) con almeno una segnalazione
Ferrara	177	357.979	49	825	21	40 (5)
Modena	201	688.286	29	1666	12	95 (6)
Forlì	62	184.977	34	590	11	21 (4)
Cesena	40	203.042	20	644	6	26 (4)
Rimini	50	303.270	16	863	6	25 (3)
Reggio Emilia	62	519.480	12	1025	6	34 (3)
Parma	45	433.096	10	781	6	20 (3)
Imola	20	129.587	15	374	5	10 (3)
Piacenza	32	285.937	11	855	4	22 (3)
Bologna	88	846.583	10	2117	4	61 (3)
Ravenna	35	385.729	9	1119	3	23 (2)
AO Bologna	108	/	/	629	17	63 (10)
AO Reggio Emilia	58	/	/	430	13	15 (3)
AO Modena	45	/	/	341	13	14 (4)
AO Ferrara	47	/	/	369	13	27 (7)
AO Parma	18	/	/	429	4	12 (3)
AO IOR	4	/	/	155	3	4 (3)
Emilia-Romagna	1092	4.337.966	25	13212	8	512 (4)

Le AUSL e successivamente le AO sono elencate in ordine decrescente in base al numero di segnalazioni per 100 medici.

Tabella 2bis - Relazione numero segnalazioni/posti letto per Azienda Ospedaliera

Azienda	ADR	Posti Letto	Nr ADR x 1000 Posti letto
AO PR	18	1254	14
AO RE	58	916	63
AO MO	45	765	59
AO BO	108	1716	63
AO FE	47	863	54
AO IOR	4	343	12

¹⁰ Meyboom et al, Drug Safety, 1999.

Gravità delle reazioni segnalate

Delle 1092 segnalazioni di ADR insorte nel 2009, il 25% (corrispondente a 270 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi (Tabella 3). Per l'attribuzione della gravità si è fatto riferimento sia alla selezione di una delle voci del campo N° 7 della scheda unica di segnalazione (morte, ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, pericolo di vita, anomalie congenite/deficit del neonato), sia alla natura dell'evento avverso che, secondo quanto stabilito dall'OMS, può essere considerato di per sé grave. A tal proposito è da segnalare l'assenza, nel modello di scheda cartaceo, di quest'ultima opzione, presente invece nella RNF sotto la voce "altra condizione clinicamente rilevante". Il segnalatore può quindi indicare comunque una segnalazione come grave anche se essa non soddisfa uno dei criteri elencati nel modello unico di segnalazione. Pertanto sarebbe auspicabile, da parte dell'AIFA, un'armonizzazione della scheda cartacea a disposizione del segnalatore con quella on-line compilabile dal RAFV.

Il dato percentuale relativo alla gravità delle ADR segnalate nel corso del 2009 risulta in crescita rispetto al 2008 (+2%) ma ancora inferiore al *gold standard* del 30% e a quanto registrato nel 2007 (29%). Tale risultato è probabilmente dovuto all'aumento complessivo delle segnalazioni che ha riguardato principalmente ADR da vaccini, nella maggior parte dei casi non gravi (Tabella 6).

Linee guida per l'attribuzione della gravità e compiti dei Responsabili Aziendale di FV

Un'altra problematica connessa alla compilazione del campo della gravità, e discussa in occasione della giornata di farmacovigilanza organizzata dall'AIFA per i Centri Regionali, riguarda la possibilità da parte del Responsabile Locale o del Centro Regionale di variare la gravità della segnalazione indicata dal segnalatore e la possibilità di considerare l'accesso al Pronto Soccorso come una ospedalizzazione. A questo proposito infatti è stato suggerito di fare riferimento ai criteri utilizzati nel progetto MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi a farmaci in Pronto Soccorso)¹¹ in merito all'accesso al Pronto Soccorso (PS), considerato come ospedalizzazione in caso di:

- ricovero del paziente in reparto diverso dal PS,
- trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS,
- permanenza del paziente in PS per un periodo prolungato (4 ore) per necessità di trattamento farmacologico i.m. o e.v e/o osservazione e non per tempi di attesa.

Relativamente alla gravità della segnalazione, il Responsabile di FV deve contattare il segnalatore per chiarire i casi in cui quanto riportato nel campo gravità non risulti coerente con quanto riportato nei restanti campi della scheda. Ove questo non sia possibile il Centro

¹¹ Progetto iniziato nell'ottobre 2006 e non ancora concluso, finanziato dall'AIFA e condotto in 41 PS, dei quali 33 in Lombardia, facenti parte di 16 tra Aziende Ospedaliere e IRCCS.

Regionale può cambiare la segnalazione da non grave a grave (ma non viceversa) sulla base di quanto segnalato.

Tabella 3. Segnalazioni 2009 e relative percentuali di ADR gravi

Azienda	Nr Segnalazioni	Nr Segnalazioni Gravi (di cui N. mortali)	% gravi
Modena	201	44 (4)	22%
Ferrara	177	20 (3)	11%
Bologna	88	21	24%
Reggio Emilia	62	6 (1)	10%
Forlì	62	12 (2)	19%
Rimini	50	9	18%
Parma	45	11	24%
Cesena	40	13 (1)	33%
Ravenna	35	6	17%
Piacenza	32	4	13%
Imola	20	2	10%
AO Bologna	108	65 (3)	60%
AO Reggio Emilia	58	12 (1)	21%
AO Ferrara	47	24 (7)	51%
AO Modena	45	13	29%
AO Parma	18	6	33%
AO IOR	4	2	50%
Emilia-Romagna	1092	270 (22)	25%

Reazioni avverse ad esito fatale

Tra le segnalazioni gravi (270) riportate in Tabella 3, 22 si riferiscono ad ADR ad esito fatale. Nella Tabella 4 è riportato uno schema riassuntivo delle caratteristiche delle sospette ADR ad esito letale. Dalle informazioni ricavabili dalle schede di segnalazione, i decessi potrebbero essere correlati all'assunzione dei farmaci sospetti in 14/22 casi, per 2 dei quali la reazione avversa non era riportata nella scheda tecnica delle specialità medicinali indicate (fonte: Compendio Farmaceutico Farmadati – ultimo aggiornamento 19/5/2010). Fra questi ultimi risulta essere particolarmente interessante un caso di sospetta coagulazione intravasale disseminata (CID) in una paziente di 87 anni giunta in pronto soccorso per una frattura del femore. La donna era già in terapia con warfarin, digossina e telmisartan. Subito dopo il ricovero, il warfarin veniva sospeso e sostituito con fondaparinux 2,5 mg/die; inoltre veniva aggiunto aloperidolo. Il giorno seguente i valori ematici risultavano alterati e dopo ulteriori due giorni dallo “*switch*” terapeutico si riscontrava la morte della paziente per sospetta CID. Il nesso di causalità secondo l'algoritmo di Naranjo risulta essere probabile.

Come già detto, tale reazione avversa non è riportata nella scheda tecnica dei prodotti contenenti fondaparinux, indicato come sospetto, e dagli studi pre-registrativi non è emersa una correlazione causale tra il farmaco ed eventi di trombosi o trombocitopenia anticorpo-mediata, noti invece per le eparine. E' importante sottolineare, però, che in letteratura sono presenti alcuni casi sporadici di trombosi indotta da fondaparinux provenienti dalla sorveglianza *post-marketing*.

Negli altri casi si tratta di ADR note per farmaci di uso comune. Nel caso del decesso per shock anafilattico da ketoprofene, l'associazione tra farmaco e reazione è nota per l'intera classe dei FANS e ampiamente trattata in letteratura.

Altro caso interessante riguarda un paziente di 38 anni obeso, con quadro d'insufficienza respiratoria ipossica-ipercapnica, iperteso, affetto da psicosi cronica e deceduto a causa di un importante quadro febbrile (>41C°) non responsivo alla terapia farmacologica. In seguito all'insorgenza della suddetta iperpiressia veniva sospesa la somministrazione di quetiapina per sospetta sindrome neurolettica maligna e si iniziava il trattamento con dantrolene: nonostante ciò, alcuni giorni dopo, si riscontrava la morte del paziente.

Infine, altri casi di decessi correlati ad ADR note sono stati: uno shock anafilattico da ceftriaxone, due casi di emorragia cerebrale in paziente trattato con warfarin, uno shock settico dovuto ad aplasia midollare da ticlopidina, un epatopatia colestatica da tiamazolo, un'embolia polmonare ed infarto polmonare in seguito ad assunzione di dalteparina sodica ed un caso di aplasia midollare da metotressato.

Tabella 4. Sospette ADR ad esito letale nell'anno 2009

Azienda	Età	Sesso	Descrizione ADR	Principio attivo sospetto	Principi attivi concomitanti	Effetto noto	Informazioni sulla causa del decesso
A.S.L. CE	66	F	Scoppenso cardiaco, piastrine diminuite, insufficienza renale acuta	Lenalidomide	Furosemide, canrenone, carvedilolo, atorvastatina, prednisone, omeprazolo, pregabalin, alcaloidi naturali dell'oppio, acetilcarnitina.	Sì	Shock settico
A.S.L. FO	54	F	Insufficienza respiratoria aggravata	Lenalidomide	Desametasonemic ofenolato mofetile	No	Decesso non dovuto al farmaco ma alle complicanze
A.S.L. FO	48	M	Shock anafilattico	Ceftriaxone	/	Sì	Dovuto alla reazione avversa
A.S.L. FE	68	M	Vomito e tremori	Bacampicillina	Nitroglicerina, indobufene, sulodexide, valsartan+HCTZ	No	Infarto del miocardio
A.S.L. FE	77	F	Embolia polmonare e infarto polmonare	Dalteparina sodica	Lercanidipina, olmesartan medoxomil e diuretici, lansoprazolo, metformina, atenololo	Sì	Sospetta inefficacia
A.S.L. FE	70	M	Morte improvvisa	Dalteparina sodica	Nitroglicerina	No	Informazioni non disponibili
A.O. FE	86	F	Coagulazione intravascolare disseminata	Fondaparinux	Diossina, telmisartan, aloperidolo	No	Il farmaco può avere contribuito
A.O. FE	77	F	Eritema diffuso, prurito diffuso.	Claritromicina metronidazolo moxifloxacina	/	Sì	Insufficienza epato-renale da metastasi alla mammella
A.O. FE	77	F	Carie dentaria, ascesso dentale, osteonecrosi della mandibola	Acido zoledronico	/	Sì	Non dovuta al farmaco
A.O. FE	38	M	Sospetta sindrome maligna da neurolettici	Quetiapina	Propofol, midazolam	Sì	Il farmaco può aver contribuito
AO FE	83	M	Postumi di trauma cranico, emorragia subaracnoidea, sincope, ematoma cerebrale	Warfarin	/	Sì	Informazioni non disponibili
A.O. FE	78	M	Emorragia cerebrale, ipertensione, demenza vascolare	Warfarin	/	Sì	Ematoma cerebrale voluminoso; INR 2,86

A.O. FE	61	F	Tosse, cefalea, iperglicemia, insufficienza respiratoria	Lenalidomide	/	Sì	Non dovuto al farmaco
A.O. BO	44	M	Conta delle piastrine bassa	Sunitinib	Levotiroxina, bisoprololo, metilprednisolone	Sì	Non dovuto al farmaco
A.O. BO	68	M	Colica biliare	Sorafenib	Lansoprazolo, acido ursodesossicolico, levotiroxina	No	Coma epatico in hcc multifocale evolutivo
A.O. BO	82	M	Aplasia midollare ossea	Metotrexato	Torasemide, carvedilolo, repaglinide, calcitriolo, sali di calcio	Sì	Informazioni non disponibili
A.S.L. MO	88	M	Aplasia	Ticlopidina	Beclometasone, ipratropio bromuro, salbutamolo, enantone, lorazepam, trazodone, magaldrato, lansoprazolo, furosemide, prednisone	Sì	Polmonite bilobare dx da enterococcus faecium e conseguente shock settico
A.S.L. MO	55	F	Emorragia cerebrale trombotica cerebrale	Bevacizumab* ⁱ rintonecan fluorouracile	/	Sì*	Ictus emorragico
A.S.L. MO	75	M	Epatopatia colestatica	Tiamazolo	Prednisone, carvedilolo, lorazepam	Sì	Il farmaco può avere contribuito
A.O. RE	81	M	Infarto miocardico acuto	Lenalidomide	Furosemide, lansoprazolo, acido acetilsalicilico, sodio bicarbonato, calcio carbonato	No	Dovuto alla reazione avversa
A.S.L. RE	74	M	Shock anafilattico, collasso circolatorio, sudorazione, ipotensione, perdita di coscienza.	Ketoprofene	/	Sì	Il farmaco può avere contribuito

Completezza delle informazioni

Le schede pervenute nel 2009 contenevano tutte le informazioni necessarie per stabilire il nesso di causalità tra farmaco e ADR.

L'attribuzione del nesso di causalità per le segnalazioni prodotte è stata differente a seconda che si trattasse di segnalazioni riguardanti vaccini o farmaci. Per le segnalazioni di sospette ADR da farmaco è stato applicato, per il secondo anno consecutivo, l'algoritmo di Naranjo (vedi Figura 5) mentre per quelle riguardanti i vaccini si è continuato ad utilizzare l'algoritmo dell'OMS [<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>].

Figura 5. Algoritmo di Naranjo e relativi punteggi

Algoritmo di Naranjo per la Causality Assesment delle ADR	Si	No	Non noto	Punti
1. Sono presenti in letteratura altre segnalazioni o studi riguardanti questa reazione?	+1	0	0	
2. L'evento avverso è apparso dopo che il farmaco è stato somministrato?	+2	-1	0	
3. L'evento avverso è migliorato quando il farmaco è stato sospeso?	+1	0	0	
4. La reazione avversa è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato?	+2	-1	0	
5. Sono presenti cause alternative (al farmaco) che possono aver provocato la reazione avversa?	-1	+2	0	
6. La reazione avversa è comparsa quando è stato somministrato il placebo?	-1	+1	0	
7. È stato trovato il farmaco nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche?	+1	0	0	
8. La reazione è stata più grave all'incremento della dose e meno grave con la sua diminuzione?	+1	0	0	
9. Il paziente ha avuto una reazione simile in passato con lo stesso farmaco o con farmaci simili?	+1	0	0	
10. La reazione avversa è stata confermata da dati oggettivi?	+1	0	0	
Punteggio Totale				

Interpretazione dei punteggi:
≥ 9 = altamente probabile (certa)
da 5 a 8 = probabile
da 1 a 4 = possibile
≤ 0 = dubbia

La Tabella 5 riporta la suddivisione delle segnalazioni in base alla relazione di causalità e i relativi valori percentuali. Dal punto di vista dell'imputabilità, relativamente alle ADR dubbie o non classificabili a causa della mancanza di informazioni nella scheda, è stato possibile attribuire il nesso di causalità a tutte le schede di segnalazione. Il risultato raggiunto è inevitabilmente dovuto alle modalità con cui le segnalazioni devono essere introdotte all'interno della RNF. Infatti, per portare a termine la procedura di inserimento, il RAFV deve inserire tutte le informazioni minime necessarie a rendere la scheda valutabile dal punto di vista del *causality assessment*. D'altra parte stiamo assistendo ad un progressivo e sempre più frequente miglioramento della qualità delle segnalazioni già da parte del segnalatore, come riscontrabile dai contenuti delle schede che spesso vanno ben oltre le informazioni minime necessarie. Quest'ultimo risultato è in gran parte attribuibile all'impegno dei RAFV e alle iniziative intraprese negli ultimi anni a livello regionale per sensibilizzare gli operatori sanitari verso la segnalazione spontanea al fine di far crescere quest'ultima sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo .

Va inoltre precisato che tutte le segnalazioni da vaccini ricadono nel gruppo delle possibili.

Tabella 5. Suddivisione delle ADR pervenute secondo i criteri di relazione causale dell'OMS e di Naranjo

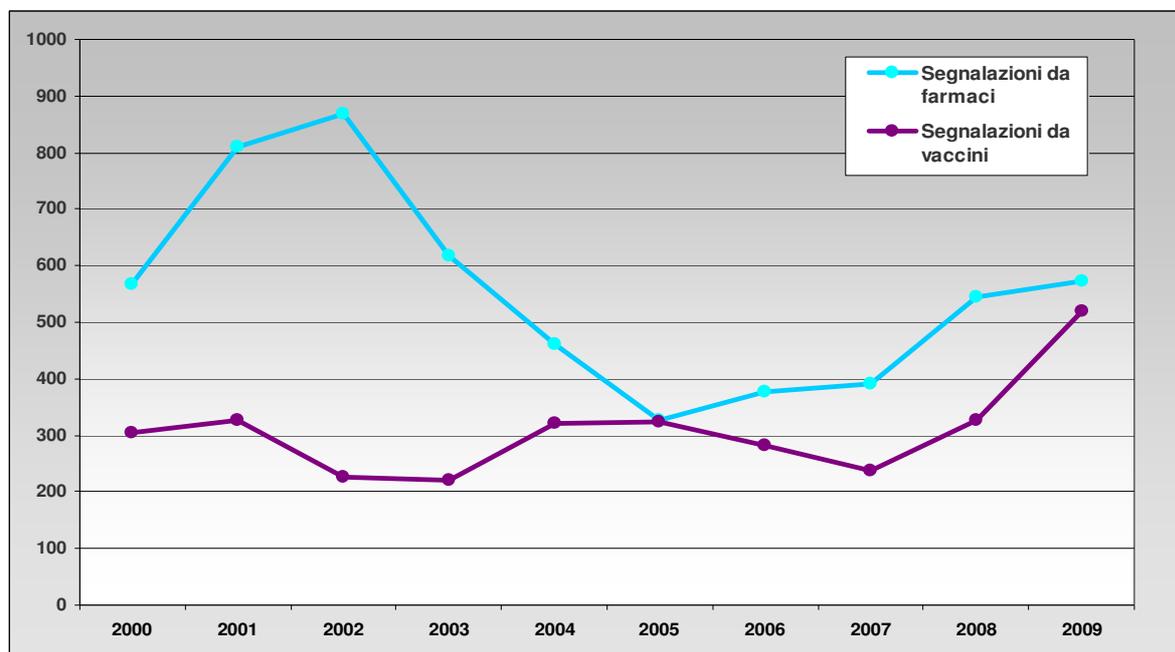
Relazione causale secondo OMS/Naranjo	n	%
Altamente probabile	5	0,5%
Probabile	339	31%
Possibile	748	68,5%
Dubbia – non class.	0	0,0%
Totale	1092	100%

Segnalazioni da vaccini

Nel 2009 sono pervenute 520 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 327 nel 2008), costituendo il 47,6% del totale delle segnalazioni (rispetto al 37,5% del 2008). Nella Figura 6 è riportato l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2000 al 2009. Nel 2009 l'offerta da parte del SSN della vaccinazione per l'influenza pandemica alle categorie più a rischio di complicanze, unita al gran clamore mediatico che ha fatto seguito alla diffusione del virus nel nostro paese, ha prodotto un prevedibile aumento del numero di segnalazioni da vaccini pari a 193 unità in più (+59%) rispetto al massimo storico già raggiunto l'anno precedente. Infatti, se consideriamo solo i vaccini influenzali, il numero di segnalazioni è passato da un totale di 22 nel 2008 a 218 quest'anno. Di queste, 150 avevano come farmaco sospetto il vaccino pandemico, oggetto di uno specifico Programma di Sorveglianza da parte dell'AIFA.

Pertanto, l'aumento considerevole del numero di segnalazioni registrato nel 2009, come si evince dalla Figura 6, ha riguardato in larga misura i vaccini, mentre per i farmaci tale aumento è stato più contenuto (+5%).

Figura 6. Andamento del numero di segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2000-2009



Nella Tabella 6 sono riportati i vaccini più segnalati con le relative percentuali delle segnalazioni gravi. Nella quasi totalità dei casi, le reazioni avverse da vaccini, incluse quelle da vaccino pandemico, sono note e riguardano reazioni locali relative al sito di somministrazione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche quali orticaria, esantema. Non sono mancate tuttavia ADR a carico del sistema nervoso centrale, forse le

più preoccupanti, quali, ad esempio, le crisi convulsive. È possibile che la riferita gravità derivi dalla misura di ospedalizzazione precauzionale del piccolo paziente, piuttosto che dalla entità della manifestazione.

Tabella 6. Graduatoria dei vaccini con maggior numero di segnalazioni nel 2009

Principio attivo	Totale	Gravi	% Gravi
Vaccino influenza pandemica (H1N1) preparato con l'antigene di superficie inattivato, adiuvato	150	13	8,7
Vaccino Papillomavirus umano (tipi 16,18)	104	8	7,7
Vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino poliomielite inattivato+ vaccino Haemophilus influenzae B coniugato (al tossoide tetanico)	98	15	15,3
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	87	13	14,9
Vaccino morbillo, parotite e rosolia vivo	48	8	16,7
Vaccino influenza preparato con virus frammentati inattivato	39	4	10,3
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare	34	3	8,8
Vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diptheriae CRM 197	31	4	12,9
Vaccino difterico e tetanico adsorbito per adulti ed adolescenti	25	3	12,0
Vaccino influenza preparato con l'antigene di superficie inattivato	19	2	10,5
Vaccino difterico adsorbito + vaccino tetanico adsorbito + vaccino pertossico acellulare adsorbito + vaccino poliomielite inattivato	17	1	5,9
Vaccino dell'epatite B (DNAr)	10	/	0,0
Vaccino difterico e tetanico adsorbito	9	/	0,0
Vaccino influenza (antigene di superficie adiuvato) inattivato	8	1	12,5
Vaccino tetanico adsorbito	5	/	0,0
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare da biotecnologia	3		0,0
Vaccino febbre gialla vivo	2	1	50,0
Vaccino difterico, tetanico e per tossico adsorbito	2		
Vaccino influenza inattivato preparato con virus integri	2		

Segnalazioni da farmaci

Il farmaco con il maggior numero di segnalazioni è stato l'antitumorale lenalidomide (Tabella 7) in commercio da un anno circa e per questo sottoposto a monitoraggio intensivo, oltre che a monitoraggio AIFA, come anche il nuovo antidiabetico exenatide, che si attesta invece al terzo posto. Il motivo principale di questo fenomeno è l'appartenenza di questi nuovi farmaci, come di altri che troviamo ai primi posti della graduatoria, al "monitoraggio AIFA" che, come è noto, sottopone i nuovi medicinali ad un più stretto controllo di appropriatezza prescrittiva, ovviamente accompagnata da una più rigorosa sorveglianza delle loro reazioni avverse. Oltre a questi, tra i farmaci più segnalati anche quest'anno ritroviamo molecole utilizzate a scopi diagnostici come lo iomeprolo e lo iopamidolo, la cui ben nota scarsa tollerabilità è principalmente riconducibile a fenomeni d'ipersensibilità e l'anticoagulante dalteparina, quest'ultimo con il 64% di reazioni gravi. Farmaci di largo consumo come antibiotici, antiaggreganti e antiinfiammatori, che negli anni precedenti occupavano le prime posizioni, si ritrovano più in basso nella graduatoria. Nella Tabella 7 sono riportati i principi attivi con più segnalazioni con le corrispondenti percentuali di segnalazioni gravi. Gli antibiotici appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, per il secondo anno consecutivo, a fronte di un numero simile di segnalazioni, mostrano un aumento di quelle gravi. La Tabella 8 riporta le ADR di alcuni dei farmaci con maggior numero di segnalazioni [N.B. alcuni principi attivi e relative ADR sono riportati nell'elenco del monitoraggio intensivo e/o dei farmaci sottoposti al monitoraggio AIFA. Tali molecole sono contrassegnate, rispettivamente, dai simboli * e ♦].

Tabella 7. Segnalazioni per principio attivo.

Principio attivo	Nr segnalazioni	Gravi	% gravi
Lenalidomide**	53	8	15
Iomeprolo	21	3	14
Exenatide**	16	3	19
Docetaxel	16	5	31
Iopamidolo	14	1	7
Dalteparina sodica	11	7	64
Levofloxacina	10	5	50
Etanercept**	9	5	56
Moxifloxacina	8	3	38
Acido zoledronico*	8	6	75
Acido alendronico	8	7	88
Acido gadoterico	7	2	29
Amoxicillina + acido clavulanico	7	2	29
Erlotinib*	6	0	0
Amiodarone	6	5	83
Dasatinib**	6	1	17
Metotrexato	6	4	67
Amoxicillina	5	0	0
Sodio ferrigluconato	5	0	0
Lansoprazolo	5	2	40
Pregabalin	5	1	20
Bevacizumab*	5	1	20
Claritromicina	5	2	40
Natalizumab*	5	5	100

* Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

♦ Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA (con Registro)

Tabella 8. Principali ADR per i farmaci con maggior numero di segnalazioni

Principio attivo	Descrizione ADR (secondo la terminologia MedDRA)	Gravità	Nota
Lenalidomide*†	Leucopenia, linfocitopenia, neutropenia	N	S
	Depressione	N	S
	Dispnea da sforzo	N	S
	Stipsi	N	S
	Vertigine	N	S
	Anoressia	N	S
	Dolore dorsale	N	S
	Astenia	N	S
	Trombocitopenia	N	S
	Polmonite acuta	S	S
	Eritema	N	S
	Epistassi Sincope	N	S
	Rachialgia	N	S
	Ombra interstiziale polmonare	S	S
	Infarto miocardico acuto	S	N
	Dolore costale	N	S
	Incontinenza fecale	N	N
	Dolore toracico	N	S
	Insomnia, calo, ponderale, inappetenza	N	S
	Meteorismo	N	N
	Confusione mentale	N	S
	Ematuria	N	S
	Anemia	N	S
	Ascesso	N	S
	Anestesia	N	N
	Diplopia, parestesia	N	N
	Dispnea, dolore osteoarticolare, tremori	N	S
	Erisipela	N	S
	Edema delle gambe, edema periorbitale, intolleranza a farmaco	N	S
	Tosse, insufficienza respiratoria, cefalea, iperglicemia	S	S
	Febbre, tosse produttiva, infezione broncopolmonare	S	S
	Scompenso cardiaco, insufficienza renale acuta	S	S
	Broncopolmonite, tosse produttiva	N	S
	Enterite	S	S
	Edema di un arto inferiore, trombosi venosa profonda inguinale	N	S
	Insufficienza respiratoria aggravata	S	N
	lomeprolo	Broncospasmo, sincope	S
Esantema cutaneo papuloso, prurito		N	S
Malessere		N	S
Eritema della faccia		N	S
Eruzione cutanea, tachicardia		N	S
Orticaria		N	S
Costrizione toracica, eruzione		N	S
Sensazione di calore generalizzato, costrizione alla gola, nausea, vomito		N	S
Allergia a mezzo di contrasto per endovena		S	S
Pomfi, dispnea, eritema		S	S
Reazione cutanea diffusa		N	S
Vomito		N	S
Pomfo in sede di iniezione, prurito localizzato		N	S
Dispnea, cianosi, nausea		N	S
Eritema della faccia, prurito generalizzato		N	S
Orticaria allergica acuta, pomfi, reazione allergica (nas), rossore	N	S	

Exenatide*♦	Infezione del pene	N	N
	Epatopatia	N	N
	Dispepsia, eruttazione	N	S
	Diarrea, dolore addominale	N	S
	Creatinina aumentata, vomito	N	S
	Pancreatite	S	S
	Nausea, epigastralgia	N	S
	Amilasi urinaria, iperamilasemia, iperlipasemia	N	S
	Insufficienza renale acuta, litiasi urinaria	S	S
	Carcinoma della cervice	S	N
Docetaxel	Reazione di ipersensibilità (NAS)	S	S
	Dermatite della mano	N	S
	Dolore, dispnea, rossore facciale, semisvenimento	N	S
	Rossore iperidrosi, sentire caldo, tachicardia, cefalea, fastidio al capo	N	S
	Sensazione di calore, dispnea, edema del volto	S	S
	Rossore facciale, dispnea, pomfi	S	S
	Arrossamento generalizzato, dolore addominale, rossore facciale, sensazione di oppressione toracica, tachicardia, tosse secca	S	S
	Sensazione di calore, dolore retrosternale, rossore	N	S
	Movimenti tonico-clonici, dispnea acuta, dolore	N	S
	Dispnea, eritema, tachicardia	N	S
Iopamidolo	Rossore facciale, eritema generalizzato	N	S
	Arrossamento del viso, costrizione toracica, dispnea acuta	N	S
	Pomfi	N	S
	Difficoltà nella respirazione	S	S
	Orticaria, brividi	N	S
Dalteparina sodica	Brividi scuotenti	N	S
	Tremito	N	S
	Pancitopenia	S	N
	Tromboembolia del polmone	S	S
	Embolia polmonare e infarto polmonare	S	S
Levofloxacina	Morte improvvisa	S	N
	Orticaria	N	S
	Allucinazione uditiva	N	S
	Crampi dei polpacci	N	S
	Dolore tendineo, mobilità diminuita	N	S
	Reazione allergica ad antibiotici	N	S
	Cefalea, papilledema	S	N
	Porpora non trombocitopenica	S	N
	Pseudotumor cerebri	S	N
	Angioedema	S	S
Lesione del tendine di Achille	S	S	
Etanercept*♦	Orticaria	S	S
	Carcinoma basocellulare	S	S
	Fibrillazione atriale	N	N
	Orticaria	N	S
	Gamma-glutamil transpeptidasi	N	S
	Epatocarcinoma non resecabile	S	S
	Neuropatia ottica	N	S
	Adenocarcinoma della prostata	S	S
Melanoma in situ	S	S	

	Torsione di punta, Intervallo QT prolungato	S	N
	Prurito diffuso, eritema diffuso	S	S
Moxifloxacina	Nefrite interstiziale, eruzione cutanea generalizzata, funzionalità renale aggravata, acidosi metabolica, eosinofilia, edema del volto	S	S
	Frequenza della minzione, brividi di freddo	N	N
	Epatite	N	S
	Orticaria, broncospasmo	N	S
	Agitazione psicomotoria, allucinazioni visive	N	S
	Parestesia di arto superiore, parestesia di arto inferiore, secchezza della bocca, malessere generale, astenia	N	S
Acido zoledronico*	Osteonecrosi della mandibola	S	S
	Osteonecrosi della mandibola, ascesso dentale, carie dentaria	S	S
Acido alendronico	Osteonecrosi della mandibola	S	S
	Iperventilazione, crampi allo stomaco, sudorazione	S	S
	Disfagia	S	S
	Sindrome di Stevens Johnson	N	S
Acido gadoterico	Gonfiore del viso	N	S
	Pomfi	S	S
	Rossore, prurito	N	S
	Nausea	N	S
	Eritema	N	S
	Eruzione vescicolare, prurito	S	S
Amoxicillina + acido clavulanico	Diarrea	N	S
	Pomfi, orticaria	N	S
	Insufficienza respiratoria acuta, epatite da farmaci	S	N
	Iperpiressia, esantema da orticaria	S	S
Erlotinib♦	Diarrea, anoressia	N	S
	Dermatite acneiforme	N	S
	Eruzione cutanea	N	S
	Eritema della cute	N	S
Amiodarone	QT lungo, epatotossicità, sincope, tachiaritmia ventricolare	S	N
	Arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare	S	S
	Ipotiroidismo	N	S
	Tachipnea, broncospasmo, epatite, non specificata, eruzione della cute	S	S
	Fibrosi del polmone	S	S
	Epatite da farmaci	S	S
Dasatinib**♦	Versamento pleurico	N	S
	Tachicardia, dispnea	N	S
	Trombocitopenia	N	S
	Neutropenia febbrile, broncopneumopatia	S	S
	Febbre	N	S
Metotressato	Aplasia midollare ossea	S	S
	Herpes simplex	N	S
	Glomerulonefrite, epistassi, insufficienza renale acuta, pancitopenia	S	S
	Epatite colestatica acuta	S	S
	Mielodisplasia	S	S
	Epatopatia	N	S

* farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

♦ farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA

Reazioni avverse gravi e non note

Uno degli obiettivi principali della segnalazione spontanea, in coerenza con quanto previsto dalla normativa vigente, è quello di acquisire nuove informazioni sulle reazioni gravi e inattese al fine di migliorare la conoscenza del profilo di rischio dei farmaci.

Nelle tabelle che seguono vengono riportate tutte le ADR gravi e inattese segnalate nel corso del 2009 suddivise per farmaci (Tabella 9a) e vaccini (Tabella 9b).

Tabella 9a. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci.

Principio attivo	Reazione segnalata (secondo la terminologia MedDRA)	Gravità	Nota
Aciclovir	Farmaco inefficace	Si	No
Acitretina	Rabdomiolisi	Si	No
Amiodarone	Epatotossicità, QT lungo, sincope, tachiaritmia ventricolare	Si	No
Amoxicillina + acido clavulanico	Epatite da farmaci, insufficienza respiratoria acuta	Si	No
Bevacizumab	Emorragia cerebrale, trombosi cerebrale	Si	No
Bisoprololo	Emorragia cerebrale, perdita di coscienza, postumi di trauma cranico	Si	No
Ceftriaxone	Porpora di Henoch Schonlein	Si	No
Ciclofosfamida	Neutropenia febbrile	Si	No
Ciclosporina	Allucinazioni visive, deterioramento cognitivo	Si	No
Clindamicina	Edema della gola	Si	No
Clopidogrel	Emorragia cerebrale, perdita di coscienza, postumi di trauma cranico	Si	No
Dalteparina sodica	Morte improvvisa, pancitopenia	Si	No
Duloxetina	Frattura degli arti inferiori NAS, perdita di coscienza	Si	No
Efalizumab	Carcinoma basocellulare pigmentato, condilomi acuminati	Si	No
Epirubicina	Costrizione toracica, eritema della faccia, neutropenia febbrile	Si	No
Estradiolo + nomegestrolo	Ipoestesia lungo il VII nervo cranico sinistro	Si	No
Exenatide	Carcinoma della cervice	Si	No
Finasteride	Depressione, disfunzione psicosessuale con desiderio sessuale inibito disfunzione sessuale maschile, disturbo del linguaggio, disturbo dell'erezione maschile, spasmi muscolari	Si	No
Fluorouracile	Emorragia cerebrale, neutropenia febbrile, trombosi cerebrale	Si	No
Fondaparinux sodico	Coagulazione intravascolare disseminata, neurite ottica	Si	No
Gabapentin	Abuso di farmaci	Si	No
Galantamina	Polmonite interstiziale	Si	No
Idroxiclorochina	Rabdomiolisi	Si	No
Irinotecan	Emorragia cerebrale, trombosi cerebrale	Si	No
Itraconazolo	Intervallo QT prolungato, torsione di punta	Si	No
Lansoprazolo	Rabdomiolisi	Si	No
Lenalidomide	Infarto miocardico acuto, insufficienza respiratoria aggravata	Si	No
Levofloxacina	Cefalea, papilledema, porpora non trombocitopenia, pseudotumor cerebri	Si	No
Levomepromazina	Abuso di farmaci	Si	No
Lisina acetilsalicilato	Emorragia cerebrale, perdita di coscienza, postumi di trauma cranico	Si	No
Litio carbonato	Attacco sincopale, comportamento autolesionista	Si	No
Mirtazapina	Epatotossicità, QT lungo, sincope, tachiaritmia ventricolare	Si	No
Moxifloxacina	Intervallo QT prolungato, torsione di punta	Si	No
Natalizumab	Deliri misti, delirio di persecuzione, nodulo mammario (maligno)	Si	No
Nimesulide	Arrossamento	Si	No
Paracetamolo	Epatite da farmaci, Insufficienza respiratoria acuta	Si	No
Paracetamolo + codeina	Pancreatite acuta	Si	No
Pegvisomant	Adenocarcinoma dell'esofago, anemia ipocromica, calo ponderale disfagia	Si	No
Risperidone	Abuso di farmaci, attacco sincopale, comportamento autolesionista	Si	No
Senna foglia	Esofagite necrotizzante esofagite ulcerativa	Si	No

Principio attivo	Reazione segnalata (secondo la terminologia MedDRA)	Gravità	Nota
Sibutramina	Ipoestesia lungo il VII nervo cranico sinistro	Sì	No
Sodio bicarbonato	Aumento della pressione arteriosa	Sì	No
Sodio lattato + sodio cloruro + potassio cloruro + calcio cloruro	Enterite prurito - generalizzato	Sì	No
Telbivudina	Sonnolenza	Sì	No
Trabectedina	Angina pectoris	Sì	No

Tabella 9b. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da vaccini.

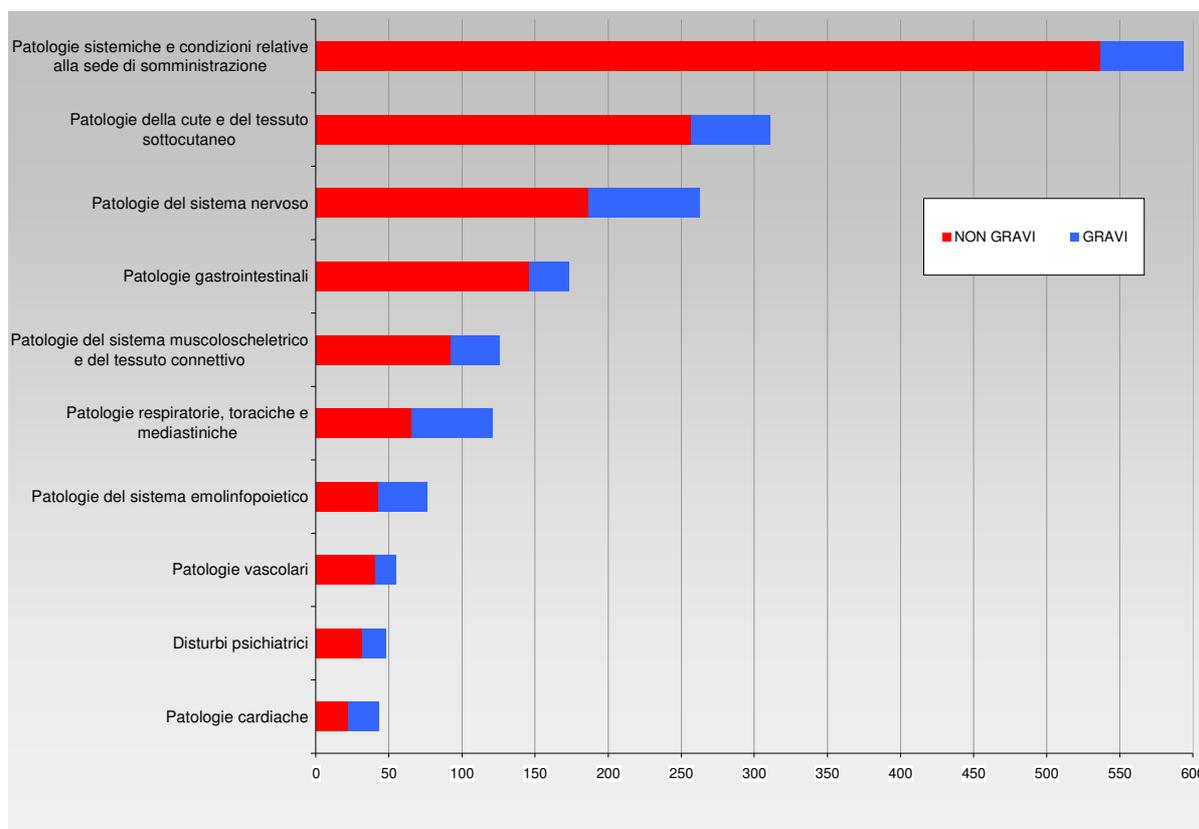
Principio attivo	Reazione segnalata (secondo la terminologia MedDRA)	Gravità	Nota
Vaccino difterico e tetanico adsorbito per adulti ed adolescenti	Brachialgia, versamento del ginocchio sinistro	Sì	No
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare	Areflessia, atassia, disfonia, oftalmoplegia, sindrome di Miller-Fisher	Sì	No
Vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino poliomielite inattivato+ vaccino Haemophilus influenzae B coniugato (al tossoide tetanico)	Ecchimosi, iperpiressia, petecchie	Sì	No
Vaccino influenza (antigene di superficie adiuvato) inattivato	Febbre, insufficienza multi organo, ittero	Sì	No
Vaccino influenza pandemica (H1N1) preparato con l'antigene di superficie inattivato, adiuvato	Aborto, disturbo evolutivo dell'eloquio o del linguaggio, ipotensione, malformazione cardiaca fetale, sindrome di Parsonage-Turner	Sì	No
Vaccino influenza preparato con l'antigene di superficie inattivato	Asma, disturbo evolutivo dell'eloquio o del linguaggio, gastroenterite, epilessia NAS, malformazione cardiaca, rabdomiolisi, sindrome di Parsonage-Turner	Sì	No
Vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diptheriae CRM 197	Versamento del ginocchio sinistro, oftalmoplegia	Sì	No
Vaccino morbillo, parotite e rosolia vivo	Areflessia, atassia, disfonia, sindrome di Miller-Fisher	Sì	No
Vaccino Papillomavirus umano (tipi 16,18)	Astenia, tremore, trombocitopenia idiopatica	Sì	No
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	Ecchimosi, iperpiressia, petecchie	Sì	No

Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la classificazione MedDRA.

Di seguito (Figura 7) si riportano le ADR gravi e non gravi classificate secondo la classificazione organo/sistema MedDRA.

Al primo posto troviamo ADR riconducibili alle “patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione”, seguite dalle “patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” e dalle “patologie del sistema nervoso”.

Figura 7. ADR gravi e non gravi suddivise per classe organo/sistema.



Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC

Nella Figura 8 sono stati raggruppati secondo il primo livello della classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione.

Il presente raggruppamento non tiene conto dei vaccini poiché, rientrando tutti nel gruppo J e rappresentando oltre la metà dei medicinali segnalati come sospetti (699 su 1307), la loro inclusione avrebbe reso difficilmente apprezzabile la distribuzione dei farmaci nei restanti livelli (il numero dei vaccini indicati come sospetti e la gravità delle reazioni ad essi associate sono descritti in dettaglio nella Tabella 6).

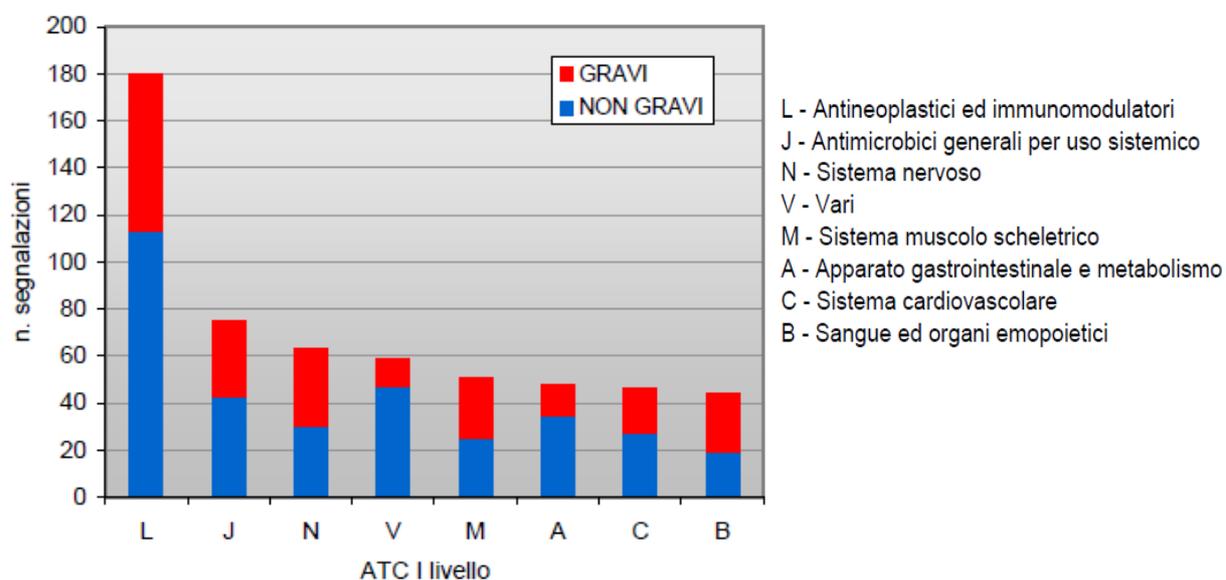
Su un totale di 608 farmaci sospetti, il 95% circa rientra negli 8 gruppi riportati in Figura 8.

Il gruppo anatomico L (antineoplastici e immunomodulatori), in cui rientrano alcuni dei farmaci con maggior numero di segnalazioni (vedi Tabella 8), comprende il numero più elevato di farmaci (180), con il 37% di reazioni avverse gravi.

A molta distanza, con meno della metà delle segnalazioni, troviamo gli antimicrobici generali per uso sistemico (livello ATC J) ed i farmaci agenti sul sistema nervoso (livello ATC N).

In generale, la percentuale più alta di farmaci correlati a reazioni avverse gravi viene raggiunta dai principi attivi agenti su sangue ed organi emopoietici (livello ATC B), con un valore pari al 57% circa del totale delle segnalazioni della stessa classe. Sono state raggiunte percentuali elevate di ADR gravi anche per i farmaci che agiscono sul sistema nervoso (livello ATC N, con il 52% circa di segnalazioni gravi) e muscolo-scheletrico (ATC M, con il 51% di segnalazioni gravi).

Figura 8. Farmaci sospetti e gravità della reazione ad essi correlata raggruppati in base al primo livello della classificazione ATC.



Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA

Già da alcuni anni, l'Agenzia Italiana del Farmaco accompagna l'introduzione di nuovi farmaci, oltre che di estensioni delle indicazioni di farmaci già commercio, con appositi Registri allo scopo di verificare l'uso appropriato delle nuove molecole assicurando il rispetto delle condizioni registrative, raccogliere dati utili ad integrare quanto emerso nel corso degli studi clinici pre-registrativi, descrivere la popolazione destinataria delle nuove terapie, raccogliere un maggior numero di informazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Per questi farmaci i medici, oltre ad inserire nella piattaforma dell'apposito Registro le reazioni avverse che si sono verificate in corso di terapia, devono anche inviare al RAFV della struttura di appartenenza le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa compilando e stampando il modello di scheda disponibile nel Registro. Una volta ricevuta la scheda cartacea, il RAFV provvede al suo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

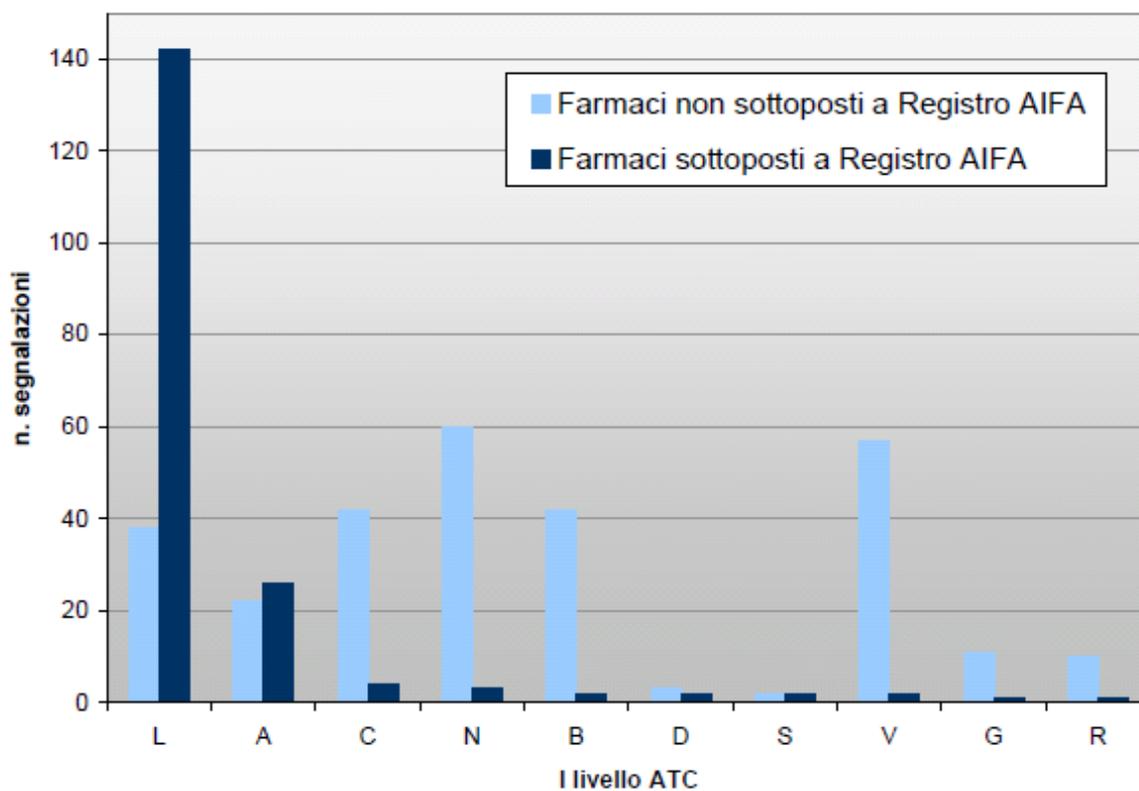
Qualora ciò non avvenga, non solo l'operatore sanitario incorre in una violazione della normativa vigente, ma si determina una discrepanza tra le segnalazioni di reazioni avverse presenti nei Registri AIFA e quelle presenti nella RNF che può portare a gravi errori nella valutazione del profilo di sicurezza del medicinale. Le segnalazioni non inserite nella Rete non migrano alla banca dati europea Eudravigilance, non possono essere utilizzate dalla azienda titolare del farmaco per redigere i rapporti periodici di sicurezza e, in conclusione, non possono essere analizzate da coloro che per legge devono esserne informati. Solo attraverso il loro inserimento nella RNF le segnalazioni di sospetta reazione avversa possono essere esaminate in maniera cumulativa e contribuire a generare eventuali segnali d'allarme o a confermare il rapporto rischio/beneficio del prodotto¹².

Nella Figura 9 sono riportate le segnalazioni da farmaci (escluse quindi quelle da vaccini), suddivise sulla base del I livello ATC. Per ogni livello ATC, abbiamo inoltre distinto le segnalazioni da farmaci sottoposti a Registro AIFA da quelli non sottoposti a Registro.

La Figura 9 mette in luce come il numero di segnalazioni per farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA sia sensibilmente superiore rispetto a quello degli altri farmaci senza Registro, rappresentando il 61% circa di tutte le segnalazioni da farmaci, ciò a conferma di come l'introduzione dei Registri favorisca anche la segnalazione di reazioni avverse sospette da farmaci.

¹² http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rea_15_2009.pdf

Figura 9. Farmaci sospetti sottoposti o non a Registro AIFA raggruppati in base al primo livello della classificazione ATC



Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Nel grafico sottostante si riportano le segnalazioni da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo rispetto alle segnalazioni da altri farmaci (dati espressi in percentuale).

Il numero complessivo di segnalazioni da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è rimasto pressoché invariato rispetto al 2008 (123 vs 126), come pure la percentuale sul totale delle segnalazioni (14% nel 2008 vs 12% nel 2009).

Nella Tabella 10 invece si riportano in dettaglio tutte le ADR segnalate per i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, alcune delle quali sono state già descritte in dettaglio nella Tabella 8 poiché trattasi di molecole con numero elevato di segnalazioni. Tali molecole sono contrassegnate con il simbolo * per i farmaci sotto monitoraggio intensivo o con il simbolo ♦ per i farmaci anche in monitoraggio AIFA (Registro).

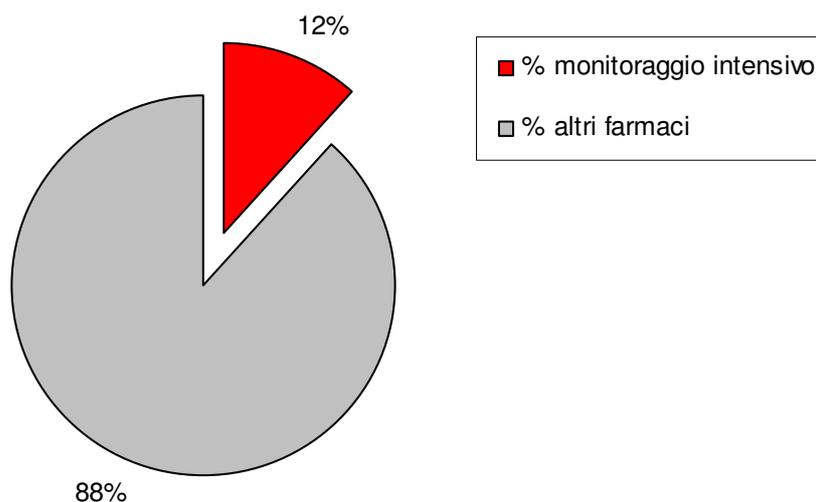


Tabella 10. Elenco delle ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo 2009

Principio attivo	Descrizione della reazione avversa	Gravità	Nota
Fondaparinux sodico*	Neurite ottica, coagulazione intravascolare disseminata	S	N
Ribavirina*	Dente caduto	N	S
Acido ranelico*	Amnesia Disorientamento temporale e spaziale	N	S
	Eritema Stomatite aftosa	N	N
Efalizumab*	Onicomicosi	N	N
	Carcinoma anale	S	S
	Condilomi acuminati	S	N
	Carcinoma basocellulare pigmentato	S	N
Epoetina alfa	Trombocitosi	N	S
Iloprost	Cianosi Ipotensione Tachicardia ventricolare Insufficienza respiratoria acuta	S	S
Ketorolac	Sanguinamento del tratto gastro-intestinale Rettorragia	S	S
Agalsidasi beta	Edema Eritema	N	S
Pegvisomant	Disfagia Calo ponderale Adenocarcinoma dell'esofago	S	N
	Anemia ipocromica	S	N
Insulina umana	Assenza di effetto farmacologico	N	N
Cetuximab	Dermatite acneiforme	N	S
	Shock anafilattico	S	S
	Eruzione cutanea	N	S
Bevacizumab	Rettorragia	N	S
	Emorragia cerebrale Trombosi cerebrale	S	N
	Tromboembolia del polmone	N	S
	Trombosi della vena mesenterica	N	S
Duloxetina	Trombosi	N	S
	Perdita di coscienza Frattura degli arti inferiori NAS	S	N
Acido alendronico + Colecalciferolo	Granuloma gigantocellulare periferico Orticaria	N	S
Insulina detemir	Digestione alterata Inappetenza	N	S
Omalizumab	Nausea	N	S
Acido ibandronico	Brividi Nausea Dolorabilità del cuoio capelluto Vomito Dolore intercostale	N	S
Acido ibandronico	Osteonecrosi della mandibola	S	S
Sodio oxibato	Vomito	N	S
Travoprost + Timololo	Degenerazione del corpo ciliare Ipertensione oculare	S	S
	Iperpigmentazione dell'iride	S	S
Natalizumab	Delirio di persecuzione	S	N
	Deliri misti	S	N
	Pielonefrite acuta	S	S
	Insufficienza epatica	S	S
	Nodulo mammario (maligno)	S	N
Sorafenib	Colica biliare	S	S
	Alopecia	N	S
	Sindrome da eritrodismetria palmo-plantare	N	S
Sunitinib	Conta delle piastrine bassa	S	S
	Anemia Trombocitopenia	N	S
	Iperpiressia Mucosite Neutropenia Astenia Mucosite	N	S
Deferasirox	Orticaria	N	S
	Eruzione cutanea	N	S
Sitagliptin	Astenia Edema del piede Prurito	N	S
	Stipsi iatrogena	N	S
	Funzionalità renale ridotta Insufficienza renale	N	N
Telbivudina	Sonnolenza	S	N
Nelarabina	Areflessia Alterazione dell'attenzione Ipersonnia Deficit di memoria	S	S
Vildagliptin	Astenia Malessere	N	S
Trabectedina	Angina pectoris	S	N

Nilotinib	Stordimento Tremore	N	S
Talidomide	Embolia	S	S

* N.B.: alcuni principi attivi non sono più presenti nell'aggiornamento Nr 12 del monitoraggio intensivo, ma erano presenti al momento della segnalazione

Analisi dei segnali

Dal 2000 i dati delle segnalazioni delle ADR dell'Emilia Romagna confluiscono nel database del GIF. Uno degli scopi principali di questo accorpamento è quello di avere a disposizione un numero consistente di segnalazioni da cui fare emergere potenziali segnali, ovvero probabili associazioni causali tra farmaci e reazioni avverse non note precedentemente. Una delle metodologie statistiche utilizzate per l'analisi delle segnalazioni spontanee presenti nel database GIF prevede l'utilizzo del rapporto proporzionale di segnalazione (PRR). In particolare, in questo tipo di analisi si utilizzano tabelle 2x2 che confrontano la proporzione di un data ADR del farmaco di interesse con l'analoga proporzione della stessa ADR segnalata per tutti gli altri farmaci. La significatività viene calcolata con il test χ^2 (chi-quadro) e possono essere stabiliti dei criteri per l'automatica generazione dell'allarme (es. $PRR > 3$; $\chi^2 > 5$, almeno tre segnalazioni). Quando l'ADR è un evento raro nella popolazione un piccolo numero di casi associati con un singolo farmaco (ad esempio tre casi) possono essere considerati un segnale di allarme.

Di seguito, si riportano alcuni esempi di segnali e di relativi commenti emersi nel primo semestre del 2009 anche grazie alle segnalazioni prodotte in Emilia Romagna (cetirizina e depressione, irbesartan e reazioni psichiatriche). Per una valutazione complessiva di tutte le segnalazioni del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza per l'anno 2009, si rimanda al Resoconto annuale sulla segnalazione spontanea del GIF (<http://www.gruppogif.org/download/giftot2009.pdf>).

Cetirizina e depressione (Zirtec® e generici)

La cetirizina è un antistaminico per uso sistemico di seconda generazione, utilizzato nel trattamento sintomatico delle riniti e delle congiuntiviti allergiche nonché dell'orticaria cronica idiopatica. La sua azione si esplica attraverso la capacità della molecola di bloccare in modo selettivo i recettori H1 dell'istamina.

Nel primo semestre del 2009 è pervenuta alla banca dati GIF una segnalazione proveniente dalla Campania di insorgenza di depressione potenzialmente correlata alla cetirizina. Il farmacista segnalatore descrive una "depressione psicologica marcata" in un ragazzo di 18 anni in terapia con cetirizina dal 1995; in seguito a sospensione del farmaco la reazione si è risolta. Un altro caso di "senso di malessere con depressione lieve" associato a cetirizina era stato segnalato nel 2007 dal Veneto. Il paziente, un uomo di 50 anni, era in trattamento con due specialità medicinali differenti, entrambe a base di cetirizina, da una settimana; i sintomi sono migliorati alla sospensione e sono ricomparsi in seguito a risomministrazione dello stesso farmaco.

Nonostante in letteratura non sia possibile reperire alcuna informazione a riguardo, nella scheda tecnica dei prodotti contenenti cetirizina attualmente in commercio, tale reazione avversa è prevista e viene riportata nel paragrafo "Effetti indesiderati" sotto la voce "Esperienze post-marketing". Anche nella banca dati Micromedex (accesso effettuato il 6/11/2009) viene riportato un caso di depressione grave (Arendt & Bernheim, 1989) successivo all'assunzione della cetirizina, tuttavia la relazione causale con il farmaco viene ritenuta non chiara. Un numero più elevato di casi di depressione associata all'uso di cetirizina è riportato nella banca dati OMS (127 casi).

Irbesartan e reazioni avverse psichiatriche (Aprovel® e Karvea®)

I sartani sono una classe di farmaci indicati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca ed esercitano la loro attività farmacologica attraverso il blocco dei recettori dell'angiotensina II (AT 1).

Dall'analisi delle segnalazioni spontanee inserite nel database nazionale nel primo semestre 2009 è emerso un caso di disturbo psichiatrico correlato all'assunzione dell'irbesartan.

Si trattava in particolare di un caso di obnubilamento e confusione (accompagnato da diarrea e inappetenza) in una paziente di 82 anni che, pur assumendo farmaci concomitanti che avrebbero potuto di per sé provocare la reazione avversa (lansoprazolo e atenololo), rispondeva positivamente al *dechallenge* del solo irbesartan.

Nella scheda tecnica dei medicinali contenenti tale principio attivo non è presente fra gli effetti indesiderati noti alcun tipo di disturbo psichiatrico (Compendio Farmaceutico

Farmadati, ultimo accesso 20/11/2009) e tanto meno in letteratura è possibile trovare case-report a riguardo.

Circa gli altri sartani attualmente in commercio in Italia, la banca dati contiene 22 segnalazioni spontanee riguardanti la sospetta associazione con l'insorgenza di disturbi psichiatrici.

Tali ADR sono in generale note per i restanti sartani ad eccezione dell'olmesartan e il candesartan (Micromedex, ultimo accesso 20/11/2009) per i quali, infatti, al contrario dell'irbesartan, non è presente nel database alcuna segnalazione di questo tipo.

L'insorgenza di ADR appartenenti alla classe sistemico organica "disturbi psichiatrici" (come depressione, confusione, insonnia e ansia) potrebbe verosimilmente rappresentare un effetto di classe riguardante l'utilizzo dei sartani, pertanto si rende necessario monitorare il database prestando particolare attenzione non solo all'irbesartan ma anche al candesartan e all'olmesartan i quali, ad oggi, non sembrano essere associati a questa classe di ADR.

Conclusioni

Il numero delle segnalazioni regionali nel 2009 ha avuto un incremento notevole, anche se di poco inferiore alla media nazionale. Tale incremento ha riguardato quasi esclusivamente il numero di segnalazioni da vaccini, mentre non è stato accompagnato da un altrettanto cospicuo aumento della percentuale di reazioni gravi, che pure è aumentato del 2% circa. Ancora molto basso, ed in leggero calo, è il numero di medici che effettua almeno una segnalazione di sospetta ADR. Nonostante ciò, il lieve aumento delle segnalazioni da farmaci (pari al 5%) va interpretato come un segnale positivo, anche alla luce della concomitante emergenza pandemica che, negli ultimi tre mesi del 2009, ha assorbito gran parte delle energie degli operatori sanitari.

Dopo anni di declino, sembra quindi in via di consolidamento il trend positivo iniziato nel 2008, a dimostrazione, oltre che dell'impegno e delle risorse messe a disposizione dall'Agenzia italiana del farmaco, del prezioso lavoro di sensibilizzazione alla segnalazione svolto dai Responsabili Aziendali della Farmacovigilanza e dell'impatto dei tre corsi regionali di farmacovigilanza tenutisi nel biennio 2008-2009.

Inoltre, al fine di educare quanti più professionisti sanitari sull'importanza delle farmacovigilanza per sé e per i propri pazienti, il Centro Regionale di Riferimento per la Farmacovigilanza prosegue l'iniziativa informativa "Pillole di Sicurezza", iniziata nel maggio 2009 con la pubblicazione trimestrale del primo numero e attualmente giunta al II numero del 2010, che prevede l'invio periodico di un bollettino informativo sulla sicurezza dei medicinali sulla base delle più autorevoli fonti di farmacovigilanza nazionali e internazionali, disponibile sia sul portale Saluter¹³ che nel sito del CReVIF¹⁴. L'auspicio è che questa iniziativa editoriale possa essere d'aiuto per migliorare la pratica medica quotidiana, intesa sia come appropriatezza prescrittiva ma soprattutto finalizzata ad aumentare la sicurezza d'uso dei medicinali.

Infine, un dato critico già evidenziato nel precedente Rapporto, continua ad essere la scarsa tempestività con cui le schede vengono compilate e inviate al RAFV dal segnalatore; nel corso dei primi tre mesi del 2010 sono state infatti inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza oltre 156 schede con data di insorgenza 2009. Questo ritardo ha delle conseguenze anche per la realizzazione del presente rapporto, che deve comunque essere chiuso a un tempo determinato.

¹³http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/farmacovigilanza/allegati_1/pillole.htm

¹⁴ http://www.crevif.it/Pillole_di_sicurezza/index.htm

Link utili

- NHS - Clinical Knowledge Summary – Safe practical clinical answer:
<http://www.cks.nhs.uk/home>
- CReVIF – Centro Regionale di Valutazioni e Informazione sui Farmaci:
<http://www.crevif.it/>
- Saluter – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:
http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/farmacovigilanza.htm
- MHRA Drug safety update:
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>
- Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin:
www.australianprescriber.com
- e-Farmacovigilanza.it: www.e-farmacovigilanza.it
- EMA - The European Medicines Agency - www.ema.europa.eu
- Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net
- Farmacovigilanza.org: www.farmacovigilanza.org
- FDA Drug Safety Newsletter:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm>
- Food and Drug Administration USA: www.fda.gov
- Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza: www.GruppoGif.org
- MedEffect Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>
- Uppsala Monitoring Centre (UMC) - (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), Svezia: www.who-umc.org