



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Comunicare le reazioni avverse da farmaci

Andrea Morsanutto
Direzione centrale salute integrazione
socio-sanitaria politiche sociali e famiglia



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Dimensioni del problema ADR

- 5% di tutte le ospedalizzazioni sono dovute ad ADR
- 5% di tutti i pazienti ospedalizzati sviluppa almeno un'ADR
- ADR sono la quinta causa di mortalità in ospedale
- Ogni anno si stimano 197.000 decessi da ADR in Europa
- I costi legati alle ADR in Europa sono 79 miliardi di euro/anno

Fonte: AIFA e Commission of the European Communities

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=SEC:2008:2671:FIN:en:PDF>

Difficoltà di riconoscere la patologia iatrogena

- Significa attribuire **una causa** ad una manifestazione clinica senza, a volte, un evidente certezza

Effetto	Veterans Administration Trial *		EPITEG Trial**	
	VPA (n=240)	CBZ (n=231)	VPA (n=140)	CBZ (n=141)
Tremore	45%	22%	6%	2%
Sedazione, astenia	42%	41%	19%	26%
Sintomi gastrointestinali	33%	29%	9%	11%
Aumento ponderale	29%	8%	15%	1%
Alopecia	12%	6%	4%	1%
Nistagmo	26%	30%	0%	0%
Senso di vertigine	23%	29%	4%	8%
Atassia	23%	25%	0%	3%
Alterazioni dell'umore	25%	24%	3%	3%
Esantemi cutanei	1%	11%	2%	13%

*New Engl J Med 1992 ; 327:765-771 **J Neurol Neurosurg Psych 1996; 57:682-687.

Le informazioni sulla patologia iatrogena

Unhelpful information about adverse drug reactions

Kirin Tan and colleagues find that information about adverse drug reactions for commonly prescribed drugs is excessive, inconsistent, often poorly presented, and contaminated by symptoms commonly experienced in daily life. They suggest how we could do better

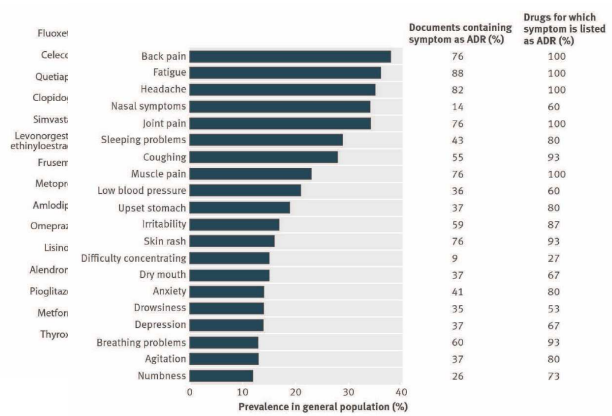
Kirin Tan *medical student*¹, Keith J Petrie *professor*², Kate Faasse *postdoctoral fellow*², Mark J Bolland *associate professor*¹, Andrew Grey *associate professor*¹

Box 2: Methods for analysis of information about adverse drug reactions

Drugs (indications) assessed

- Alendronate (osteoporosis)
- Amlodipine (hypertension, ischaemic heart disease)
- Celecoxib (musculoskeletal pain)
- Clopidogrel (antiplatelet)
- Fluoxetine (depression)
- Frusemide (congestive heart failure)
- Metformin (diabetes)
- Lisinopril (hypertension, congestive heart failure)
- Omeprazole (peptic ulcer)
- Metoprolol (hypertension, ischaemic heart disease)
- Pioglitazone (diabetes)
- Quetiapine (psychosis)
- Simvastatin (hyperlipidaemia)
- Thyroxine (hypothyroidism)
- Levonorgestrel/ethinylloestradiol (contraception)

Le informazioni sulla patologia iatrogena



Comunicazione ai pazienti: progetto multiregionale

Il farmacista nella segnalazione della reazione avverse da farmaci da parte dei cittadini

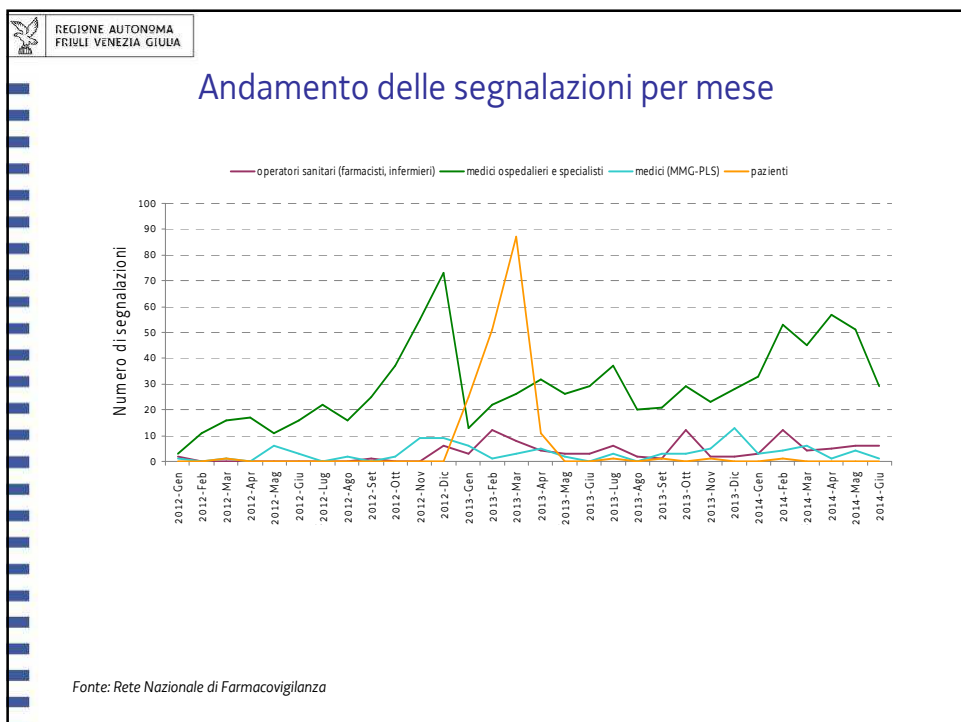
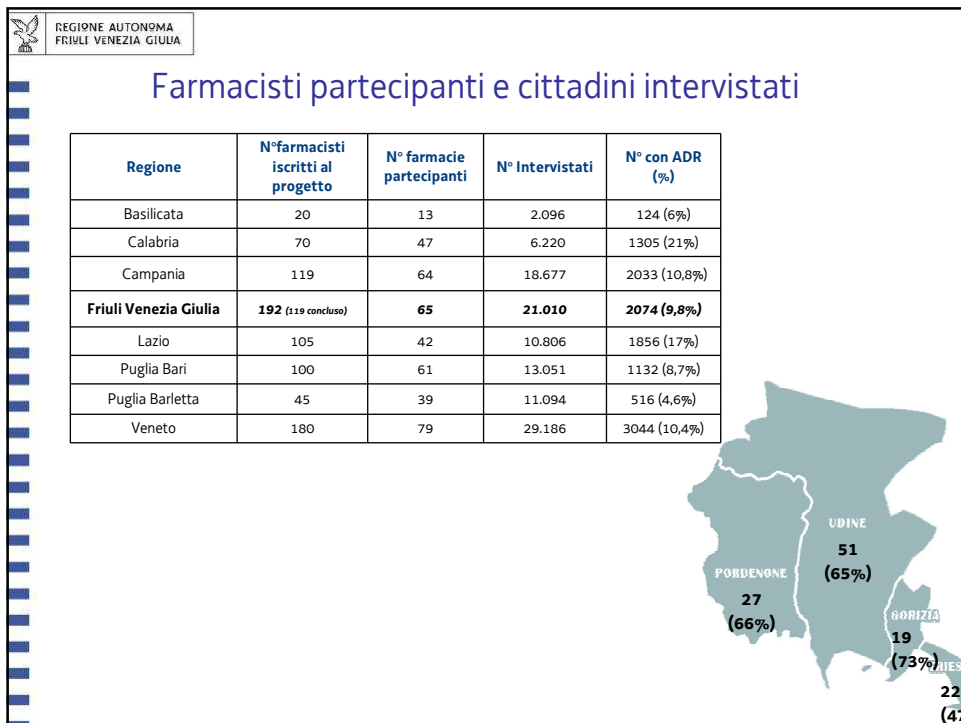


se hai osservato
una reazione inaspettata
dopo aver preso un farmaco

PARLANE CON IL TUO FARMACISTA!

Questo farmaco aderisce al progetto interregionale: al farmacista nella segnalazione delle reazioni avverse da parte dei cittadini

Il progetto è promosso dalla Direzione Centrale salute integrazione socio-sanitaria e politiche sociali della Regione Friuli Venezia Giulia in collaborazione con Federfarma ed approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco





REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



CENTRO REGIONALE DI FARMOVIGILANZA
DIREZIONE CENTRALE SALUTE INTEGRAZIONE SOCIO-SANITARIA E POLITICHE SOCIALI



21.000

GRazIE

il progetto è promosso dalla Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria e politiche sociali della Regione Friuli Venezia Giulia, in collaborazione con l'Esperfarma ed approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco

Continua a segnalare!
Migliora la salute di tutti... anche la tua!

il contributo di molti, per la salute di tutti

Nell'ambito del progetto "il farmacista nella segnalazione delle reazioni avverse da parte dei cittadini":

- oltre 21.000 cittadini del Friuli Venezia Giulia hanno preso parte al progetto
- la crescita delle segnalazioni da parte dei cittadini è quintuplicata
- il contributo dei partecipanti ha prodotto informazioni utili alla salute dell'intera popolazione



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



CENTRO REGIONALE DI FARMOVIGILANZA
DIREZIONE CENTRALE SALUTE INTEGRAZIONE SOCIO-SANITARIA E POLITICHE SOCIALI

Comunicazione ai sanitari: la scheda feedback

Introduzione: farmaco sospetto, reazione avversa segnalata e informazioni generali sul paziente

Farmaci concomitanti riportati nella segnalazione

Letteratura di riferimento per il farmaco segnalato e la specifica ADR

Report relativo alla segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaco

Gentile Segnalatore,

nel ringraziarla per la segnalazione di sospetta reazione avversa GRAVE, relativa alla reazione "MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA (VODE)" potenzialmente correlata all'uso del farmaco sospetto BUSULFANO nel paziente G.T. di anni 2, di genere maschile. La informiamo che la Sua scheda è stata inserita nella Rete Nazionale di Farmovigilanza (RNF), in data 17.05.2014, con il seguente numero di riferimento:242372.

FARMACI CONCOMITANTI

Da quanto riportato nella scheda di segnalazione di sospetta ADR risulta che al momento dell'evento avverso il paziente era in trattamento anche con i seguenti farmaci:

- carbamazepina;
- defibrotide
- melfalan

Da un'analisi della scheda tecnica^[1] e delle fonti di letteratura, effettuata mediante i database di riferimento sulle interazioni tra farmaci^[2] è risultato che l'uso concomitante di busulfano ad alte dosi e melfalan potrebbe rappresentare un'interazione farmacologica determinando l'aumento del rischio di malattia epatica veno-occlusiva. Infatti, sia busulfano che melfalan sono metabolizzati in vivo tramite coniugazione con glutatone da parte della glutatone-S-transferasi. Il possibile meccanismo di interazione farmacologica potrebbe essere quindi riconducibile ad una precedente deplezione di glutatone indotta da alte dosi di busulfano.

LETTERATURA

La reazione avversa grave, relativa alla reazione "malattia veno-occlusiva del fegato" (VODE) dovuta a busulfano è una reazione avversa contemplata nel foglio illustrativo/RCP del prodotto^[3].

La VOD è una sindrome caratterizzata da epatomegalia dolente, ittero, ascite, ritenzione idrica e incremento ponderale. La patogenesi è complessa e può comprendere il rilascio di citochine, danno endoteliale e attivazione dell'endostasi, fenomeni questi che possono portare ad un'obliterazione fibrotica delle vene epatiche terminali e delle vene sublobulari, a una dilatazione e fibrosi dei sinusoidi centro lobulari e a necrosi degli epatociti della zona 3, ossia la sede dei processi glicolitici e del metabolismo dei farmaci^[4].

La VOD è la più frequente e grave tossicità extramatematica legata alla somministrazione di un alto dosaggio di busulfano sia negli adulti che nei bambini.^[5,6]

Il busulfano di per sé non è un agente epatotossico, ma come componente in diversi regimi chemioterapici ha un'alta incidenza di VOD. Il busulfano sembra infatti indurre uno stress ossidativo, riducendo i livelli di glutatone negli epatociti e nelle cellule endoteliali dei sinusoidi.^[6]

Servizio Assistenza Farmacologica Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia
Responsabile dott.ssa Francesca Tassinari



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Comunicazione ai sanitari: la scheda feedback

Nesso di causalità e conclusioni

* L'algoritmo di Naranjo: l'algoritmo di Naranjo viene internazionalmente usato per valutare la probabilità che un cambiamento nello stato clinico di un paziente sia la conseguenza di una reazione avversa (ADR) piuttosto che il risultato di altri fattori, come ad esempio la progressione della malattia. L'algoritmo di Naranjo è una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande, e ciascuna delle quali viene assegnato un punteggio che permette poi di assegnare una categoria di probabilità.

Contesto di riferimento: andamento delle segnalazioni complessive

Come precedentemente indicato, tra i farmaci concomitanti vi è il melfalan, un agente chemioterapico che viene metabolizzato per coniugazione con glutazione da parte della glutatione-S-transferasi. Il regime combinato dei due farmaci genera quindi una deplezione dei livelli di glutatione-busulfano-dipendente, che a sua volta determina un aumento della tossicità epatica del melfalan.¹⁹

In un importante studio prospettico, il 44% di 45 bambini arruolati con tumore maligno solido in terapia con alte dosi di busulfano in associazione con melfalan, seguito da un trapianto autologo di cellule staminali, ha sviluppato VOD. Gli autori dello studio hanno concluso che l'insorgenza della VOD non è correlata all'elevata esposizione sistemica in monoterapia di busulfano o di melfalan, ma piuttosto al loro uso combinato il quale genera una specifica interazione farmacologica.²⁰

PROBABILITA' DI CORRELAZIONE TRA FARMACO ED EFFETTO SEGNALATO

Tenuto conto delle informazioni presenti sulla scheda di segnalazione di sospetta ADR, l'associazione tra la reazione avversa osservata e il farmaco busulfano, valutata attraverso l'algoritmo di Naranjo²¹ è da ritenersi **possibile**.

CONCLUSIONI

Sulla base delle informazioni disponibili, la reazione avversa da Lei segnalata rientra tra quelle NOTE in letteratura per il medicinale in quanto presente in scheda tecnica.¹⁹

La Sua segnalazione aggiunge in ogni caso un importante contributo alla determinazione della frequenza della ADR e contribuirà efficacemente a completare il profilo di sicurezza del farmaco in questione.

CONTESTO DI RIFERIMENTO DELLE SEGNALAZIONI

La segnalazione delle sospette reazioni avverse (ADR) legate all'impiego dei medicinali oltre ad essere un potenziale indicatore della qualità delle cure erogate, contribuisce a migliorare la sicurezza dei farmaci disponibili generando, in specifici casi, quei segnali che possono dare origine a specifici alert sulla sicurezza, portare alla modifica delle indicazioni d'uso del farmaco e nei casi più gravi anche al ritiro dal mercato.

Nell'ultimo quinquennio la sensibilità verso la farmacovigilanza sembra essere notevolmente incrementata. Il tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse, infatti, è cresciuto progressivamente sia a livello regionale che nazionale determinando un trend di attenzione più che favorevole. Nel complesso, sebbene la performance del Paese sia superiore a quella regionale (il contributo deriva in particolare da alcune regioni) il Friuli Venezia Giulia registra un tasso di segnalazione che soddisfa ampiamente gli standard richiesti dall'OMS (900 segnalazioni per milione di abitanti).

Servizio Assistenza Farmacologica Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia
Responsabile dott.ssa Francesca Tondini



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Comunicazione ai sanitari: il report per la medicina generale

Tabella 3. Somma della possibile inappropriata prescrizione nell'anziano

Tabella 3. In

F

Ck

Sin

Sin

An

Dlg

Wa

Wa

Wa

		Medico	Distretto	Area Vasta	Regione
Inappropriatezza prescrittiva	N. anziani con almeno una prescrizione di farmaco	195	5.367	59.978	141.185
	% Anziani con presc. di farmaco potenzialmente inappropriato	99,49%	77,85%	81,41%	84,69%
	% Anziani con presc. di farmaco da evitare	24,62%	27,11%	27,81%	29,10%
	% Anziani con presc. di farmaco raramente appropriato	59,49%	40,21%	40,95%	43,85%
	% Anziani con presc. di farmaco da usare solo per alcune indicazioni	15,38%	9,86%	11,79%	10,69%
	% Anziani esposti a farmaci da evitare				
	Amitriptilina	1,03%	0,47%	0,75%	0,73%
	Clonidina (comprese)	0,00%	0,00%	0,10%	0,13%
	Clopropanamide	0,00%	0,00%	0,01%	0,01%
	Estrogeni	0,51%	0,48%	0,64%	0,59%
	FANS	18,46%	21,61%	21,93%	23,54%
	Ferroso Solfato	3,08%	2,74%	2,72%	2,32%
	Indometacina	0,00%	0,52%	0,52%	0,55%
	Ketorolac	0,00%	0,15%	0,34%	0,50%
	Metilopre	0,00%	0,00%	0,01%	0,02%
	Nifedipina	1,54%	1,81%	1,65%	1,76%
	Pentazocina	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Metiltestosterone	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	% Anziani esposti a farmaci raramente appropriati				
	IPP	53,33%	36,02%	36,82%	39,59%
	Fluoxetina	0,51%	0,15%	0,13%	0,16%
	Ticlopidina	5,64%	4,04%	4,00%	4,09%
	% Anziani esposti a farmaci da usare solo per alcune indicazioni				
	Amiodarone	3,59%	2,07%	2,18%	2,32%
	Antipsicotici Atipici	1,03%	1,19%	0,73%	0,52%
	Clonidina (cerotti)	0,51%	0,45%	0,80%	0,83%
	Digosina	10,26%	6,15%	8,08%	7,02%
	Diazepam	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Comunicazione ai sanitari: integrazioni alla lettera di dimissione

G2 Clinico - Sistema per la Gestione Clinica - Chirurgia Generale Clinica

File Modifica Inserisci Funzioni Finestra ?

Cartella degenza

Assistito: PROVIA AAA
Nato: 19/07/1990 Sesso: F
Chi: 28008

Dati degenza
Do: [Epi] Data Amm: 30/09/2014 Anno/N*: [] Unità Erog: Clinica Chirurgia Generale Udine

Fattori di rischio
Data: 07/10/2014 Medico: LUZZAU ALESSANDRO

Cadute accidentali
Punteggio Conley alla dimissione: 8

Complicanze tromboemboliche
Paziente a rischio: Si *

Sospette reazioni avverse da farmaci
Il paziente ha manifestato una sospetta ADR: **SI durante il ricovero**

Principio attivo sospetto 1: **BETANINA**
Principio attivo sospetto 2: **CALCIO SACCARATO**
Principio attivo sospetto 3: []

Ready 10-7-14 14:38:53 Mem: 4096,0 M/inie913781 IG3.0.3.0 CLINREG_ASS4 CLINASS4

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE
"S. MARIA DELLA MISERICORDIA"
Clinica Chirurgia Generale Udine

FATTORI DI RISCHIO di PROVIA AAA (19/07/1990)

Infezioni/colonizzazioni trasmissibili

Infezioni Presenti: **Si ***
Agente causale: descrizione testo

Lesioni da pressione (LdP)

Lesioni Presenti: **Si** descrizione lesioni
Paziente a rischio: **No**
Punteggio Norton alla dimissione: **10**
E' stato attivato il percorso per la continuità di cura per la gestione LdP: **Si**

Cadute accidentali

Paziente a rischio: **No**
Punteggio Conley alla dimissione: **8**

Complicanze tromboemboliche

Paziente a rischio: **Si ***

Sospette reazioni avverse da farmaci (ADR)

Il paziente ha manifestato una sospetta ADR: **SI durante il ricovero**
Principio attivo sospetto 1: **BETANINA**
Principio attivo sospetto 2: **CALCIO SACCARATO**

In caso di sospetta reazione avversa si invita a compilare la scheda di segnalazione AIFA ed inviarla al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza all'indirizzo email: _____

Udine, 07/10/2014

Il Medico:

Conclusioni

- La segnalazione spontanea è alla base della sicurezza dei medicinali in commercio.
- La comunicazione delle reazioni avverse è un tema che richiede attenzione ed una adeguata «profilatura» a seconda del segnalatore
- La segnalazione spontanea delle ADR va certamente stimolata tuttavia va preferibilmente assistita quando è rivolta al cittadino

Comunicare le reazioni avverse da farmaci

Andrea Morsanutto
Direzione centrale salute integrazione
socio-sanitaria politiche sociali e famiglia