

I NOSTRI ESPERTI

Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

Dott. **Davide FERRANTE**
Farmacista Libero Professionista
UOC Farmacia ASST Papa Giovanni XXIII

REPORT 2017

Sospette ADRs registrate presso ASST Papa Giovanni XXIII

—Testo di *Monia M.B. Lorini e Davide Ferrante*



IN ALTO
ASST Papa Giovanni XXIII: andamento delle segnalazioni spontanee registrate dal 2014 al 2017

Numero delle segnalazioni

Nel corso del 2017, al Servizio di Farmacovigilanza dell'ASST Papa Giovanni XXIII, sono pervenute 354 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco, riscontrando pertanto una diminuzione del 9% rispetto al 2016.

Un dato importante riguarda la modalità con cui il segnalatore ha trasmesso la scheda al Responsabile di Farmacovigilanza: nel 76% dei casi (nel 2016 era il 2%) la segnalazione è stata inserita dal segnalatore direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it.

Analisi dei SOC (Classi Organo Sistemiche)

Anche per l'anno 2017, la reazione avversa (ADR) maggiormente segnalata è la **variazione di esami diagnostici**, tra cui prevalentemente dell'INR⁽¹⁾. Seguono le **Patologie vascolari** come ematoma ed emorragia, le **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** (rash cutaneo), le **Patologie gastrointestinali** (nausea e vomito) e infine le **patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**.

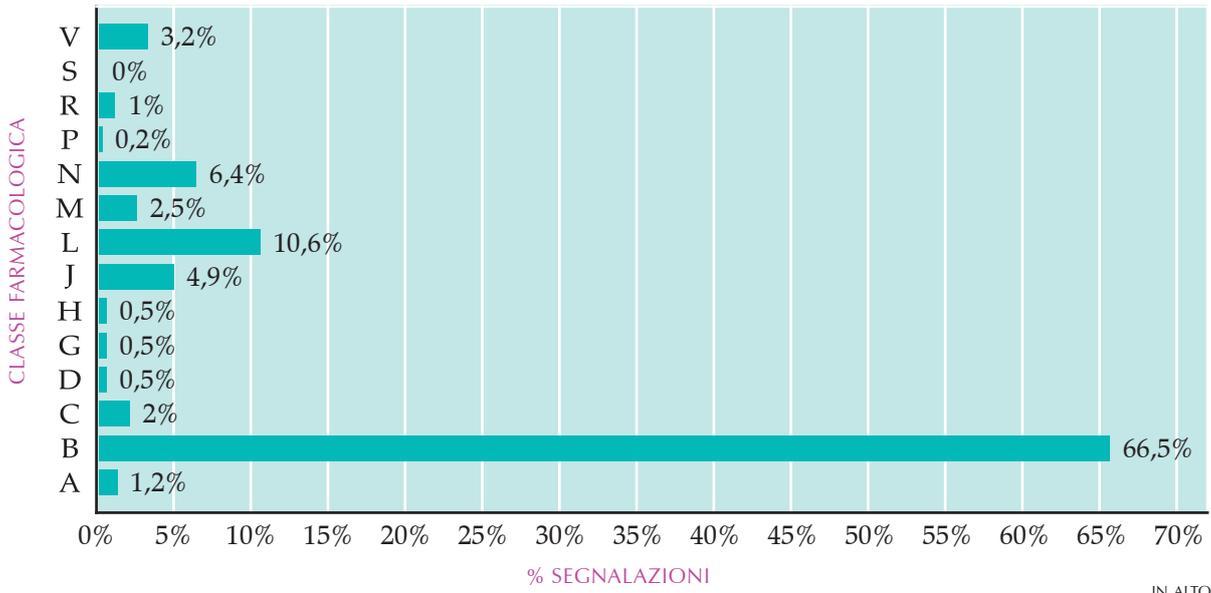
CLASSI ORGANO SISTEMICHE (SOC)	%
Esami diagnostici	46,45
Patologie vascolari	9,72
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	9,24
Patologie gastrointestinali	8,53
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	6,16
Patologie del sistema nervoso	3,55
Patologie renali e urinarie	3,08
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	3,08
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1,90
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,66
Infezioni e infestazioni	1,42
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,18
Patologie epatobiliari	1,18
Patologie cardiache	0,95
Patologie dell'occhio	0,71
Disturbi del sistema immunitario	0,24
Disturbi psichiatrici	0,24
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,24
Patologie endocrine	0,24
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,24

A SINISTRA
ASST Papa Giovanni XXIII:
Classi Organo Sistemiche (SOC)
coinvolte (anno 2017)

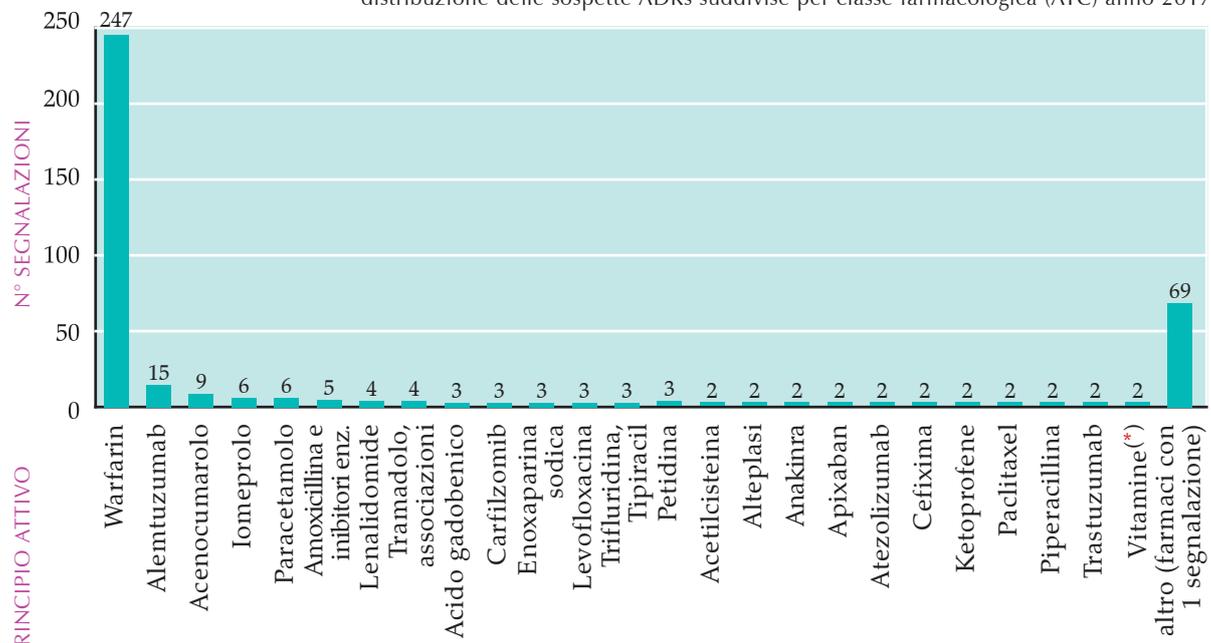
Analisi dei farmaci sospetti e della gravità delle reazioni

Analizzando i principi attivi individuati come "sospetti", è possibile osservare che **i due terzi dei farmaci coinvolti** appartengono al gruppo **B** della classificazione ATC⁽²⁾, ovvero sangue e organi ematopoietici. Nello specifico, le segnalazioni sono **270**, di cui **247** per il solo **warfarin**, farmaco antitrombotico la cui attività risulta essere influenzata da numerosi fattori, quali l'uso concomitante di altri farmaci o di preparati a base di erbe medicinali e integratori nonché da alimenti come ad esempio ortaggi verdi come broccoli, cavoli, spinaci, cime di rapa e cavoletti di Bruxelles. Seguono per il **10,6%** gli antineoplastici (**L**) e più precisamente i farmaci immunosoppressori come **Alemtuzumab** e **Lenalidomide**, farmaci utilizzati rispettivamente nel trattamento della sclerosi multipla e di patologie ematologiche (mieloma e sindromi mielodisplastiche).

Nessuna segnalazione ha riguardato i vaccini. Si rimanda al grafico a sinistra in cui viene dettagliata la distribuzione delle sospette ADRs secondo la classificazione ATC, e al grafico in basso a sinistra in cui sono riportati i principi attivi sospettati di essere coinvolti nelle reazioni avverse (segnalazioni maggiori o uguale a 2).



IN ALTO
ASST Papa Giovanni XXIII:
distribuzione delle sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) anno 2017



IN ALTO
ASST Papa Giovanni XXIII:
distribuzione delle sospette ADRs suddivise per principio attivo del farmaco (anno 2017)

La percentuale di **reazioni** avverse definite come **non gravi** è stata del **80,5%** pari a 285 schede, mentre il **13,3%** (47 schede) ha riguardato **reazioni avverse gravi** che hanno portato a:

- ospedalizzazione o a un prolungamento dell'ospedalizzazione del paziente (38 schede);
- altra grave condizione (2 schede);
- pericolo di vita del paziente (4 schede) a seguito di:
 - shock e sanguinamento in un paziente in

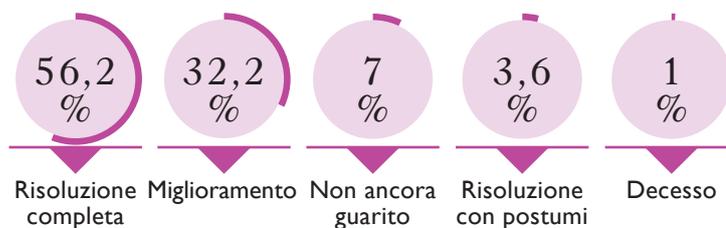
- trattamento da un solo giorno con alteplasi;
- amiloidosi, emorragia acuta del tronco in un paziente in trattamento da circa un anno con dabigatran etexilato mesilato;
- edema della cute e dell'ugola accompagnato da senso di soffocamento da Amoxicillina+Acido clavulanico;
- infarto del miocardio in un paziente in trattamento dal 2015 con Sativex (delta-9-tetraidro-

continua a pag. 10

cannabinolo+Cannabidiolo), utilizzato per alleviare i sintomi da spasticità dovuta alla sclerosi multipla.

■ decesso (3 schede) che si è verificato in:

- giovane paziente di 17 anni a cui era stato somministrato, per il trattamento della colite ulcerosa, una prima dose di Infliximab (Remsima®) in sostituzione alla terapia convenzionale, utilizzata da alcuni anni (mesalazina, azatioprina e prednisone) ma che risultava essere inadeguata al controllo della patologia. Di seguito ha manifestato areflessia, emorragia del tronco encefalico, coma, emorragia acuta, encefalomielite e dopo due mesi è sopraggiunto il decesso. Questo evento è stato riportato anche nel n 2/2017 del BFV;
- bambino di 12 anni affetto da sindrome emolitico-uremica complicata da ipertensione arteriosa severa, in terapia con ramipril e atenololo, e precedentemente anche con nitrato transdermico. Il paziente presentava inoltre insufficienza renale cronica ed era in trattamento da anni con Eculizumab. A maggio ha manifestato inizialmente ippocratismo digitale e ridotta tolleranza allo sforzo a cui è seguito il mese successivo un primo episodio sinco-



IN ALTO ASST Papa Giovanni XXIII: situazione attuale delle ADRs segnalate (anno 2017)

pale e, ad agosto, inizialmente dispnea e ossigenodipendenza a riposo che è degenerata il giorno successivo in arresto cardiorespiratorio;

- anziana donna in trattamento con apixaban, a seguito di un'estesa emorragia cerebrale intraparenchimale con emovernicolo non trattabile chirurgicamente.

In 22 schede di segnalazione (6,2%) non è stato riportato dal segnalatore il grado di gravità della ADR. Inoltre, per un elevato numero di casi non è stato possibile avere informazioni in merito all'esito finale della reazione in quanto non disponibile (75.5%). Come invece indicato dal grafico in alto, per le ADRs in cui è stato indicato l'esito finale, la maggior parte risulta essersi **risolta** (56,2%) oppure era in fase di **miglioramento** (32,2%) nel momento della segnalazione, mentre per un solo caso l'esito finale e successivo all'evento iniziale, è stato il decesso.

■ Nesso di casualità tra il farmaco sospetto e l'evento segnalato

La valutazione del nesso di causalità tra il farmaco "sospetto" e l'evento segnalato viene stabilito dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), applicando algoritmi decisionali che, nel caso della segnalazione spontanea, è l'algoritmo di Naranjo (3). Il CRFV ha stabilito che per le seguenti segnalazioni ci fosse un **PROBABILE** nesso di causalità tra il farmaco e l'evento:

- infarto del miocardio acuto infero-posteriore in paziente che assumeva da tre mesi Repatha (evolcumab) per il trattamento dell'ipercolesterolemia;
- ulcera duodenale da diclofenac, farmaco anti-infiammatorio non steroideo, utilizzato per il trattamento del dolore da sciatalgia;
- episodio di dispnea con momentanea perdita di coscienza dal mezzo di contrasto Sonovue (esfluoruro di zolfo);
- pancitopenia sviluppata a seguito dell'uso di azatioprina (farmaco immunosoppressore) in asso-

ciazione ad allopurinolo (farmaco antigottoso);

- iponatremia associata a stato confusionale in un paziente in trattamento con paroxetina;
- crisi comiziale e irrigidimento che si è manifestata al terzo ciclo di trattamento con Fampyra in un paziente affetto da malattia da motoneurone e pertanto nell'ambito degli usi off-label;
- diarrea di grado 1, astenia, neutropenia di grado 2, leucopenia e anemia di grado 1 in un paziente affetto da carcinoma coloretale, in trattamento con il chemioterapico Lonsurf (trifluridina + tipiracil);
- rush cutaneo e difficoltà a deglutire in un paziente a cui è stato somministrato il mezzo di contrasto Multihance (acido gadobenico).

Infine il CRFV ha stabilito che nel caso della segnalazione, precedente esposta, relativa al decesso di un giovane di 17 anni a cui era stato somministrato una prima dose di Infliximab (Remsima®), il nesso di causalità possa essere definito possibile.

■ Analisi per sesso e fasce d'età

Le segnalazioni pervenute hanno coinvolto nel **45,5%** soggetti di **sexo maschile** e nel rimanente **55,5%** soggetti di **sexo femminile**. Per quanto riguarda invece la distribuzione per età, il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di

IN BASSO

ASST Papa Giovanni XXIII: segnalazioni suddivise per fasce d'età (anno 2017)

FASCE ETÀ	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	Non Disponibile	N° ADRs
<1 mese	0	0	0	0
1 mese-<2 anni	0	0	0	0
2-11 anni	1	0	0	1
12-17 anni	3	1	0	4
18-64 anni	21	67	4	92
>65 anni	17	209	17	243
non disponibile	5	8	1	14
TOTALE	47	285	22	354

età over 65 anni, con 243 casi di ADRs di cui il 47% soggetti di età uguale o superiore agli 80 anni, e di questi il 7% (8 pazienti) sono stati coinvolti in reazioni avverse gravi, tra cui anche il decesso (1 paziente). L'elevato numero di soggetti over 80 coinvolti in ADRs è giustificato dal fatto che l'avanzare dell'età può portare a modifiche della velocità con cui i farmaci vengono metabolizzati ed eliminati. Se si aggiunge an-

che il fatto che spesso in tale popolazione è frequente l'uso concomitante di più farmaci, in quanto affetti da più patologie, aumenta anche il rischio di andare incontro ad ADRs riconducibili anche ad interazione tra farmaci. Come indicato nella tabella a pagina 10, fa seguito la fascia dei pazienti di età compresa tra i 18-64 anni con 92 segnalazioni, e quindi infine i pazienti pediatrici.

■ Conclusioni

Riteniamo che, indipendentemente dall'essere operatore sanitario o cittadino, la segnalazione spontanea sia un atto di responsabilità di ciascuno di noi. Quando un farmaco è immesso sul mercato, le informazioni riguardanti la sicurezza e la tollerabilità derivano da studi clinici pre-registrativi, i quali però presentano delle criticità legate sia alla numerosità del campione, generalmente inadeguata a individuare reazioni avverse rare, che alle caratteristiche dei soggetti arruolati in tali studi (esclusioni di alcune fasce di età, assenza di patologie concomitanti etc.). È pertanto solo a seguito

Note:

(1) Rapporto internazionale normalizzato;

(2) Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico

(3) È una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte ad 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)

della commercializzazione del farmaco, quando viene utilizzato su una popolazione più vasta e "meno controllata" e attraverso anche la segnalazione spontanea, che diventa possibile migliorare le informazioni sul profilo di sicurezza e di tollerabilità del farmaco. La segnalazione spontanea è un'attività regolata dal Decreto del Ministero della Salute 30/04/15, che stabilisce l'obbligo da parte del medico o di altro operatore sanitario di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini entro 2 giorni da quando se ne viene a conoscenza o a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini). Infine, ricordiamo che è possibile effettuare una segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it oppure compilando la scheda (elettronica o cartacea) che dovrà essere poi inviata al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza. □

 **Approfondimenti**



In questo spazio indichiamo alcuni articoli pubblicati su riviste specializzate in tutela della salute o nella letteratura scientifica, di particolare interesse in tema di buon uso del farmaco e di Farmacovigilanza. □

■ NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SULL'USO DI MEZZI DI CONTRASTO CONTENENTI GADOLINIO

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_DHPC_Gadolinium_12.02.2018.pdf

■ USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS NEL DOLORE CRONICO: EFFICACIA ED EFFETTI AVVERSI

<http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/524/uso-terapeutico-della-cannabis-nel-dolore-cronico-%0D%0Aefficacia-e/articolo>

■ IN THE MARCH ISSUE OF PRESCRIBER INTERNATIONAL: THE ANNUAL PRESCRIBER AWARDS FOR DRUGS, PACKAGING AND INFORMATION

<http://english.prescriber.org/en/81/168/53945/0/NewsDetails.aspx>

■ FARMACI & GRAVIDANZA

<https://bit.ly/2H4GKMj>

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Valproate_09.02.2018.pdf

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Retinoids_23.03.2018.pdf

■ POSITION STATEMENT SULL'USO DI FARMACI DA PARTE DELLA DONNA CHE ALLATTA AL SENO

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2715_allegato.pdf