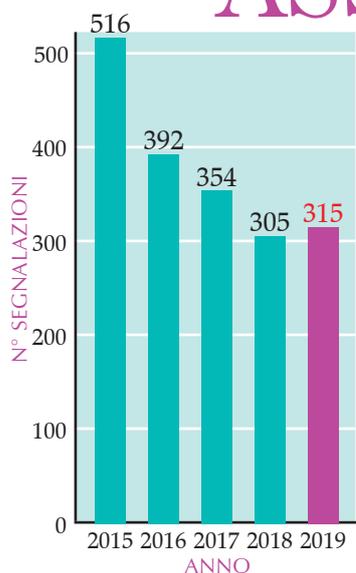


Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

Sospette ADRs registrate presso ASST Papa Giovanni XXIII

—Testo di *Monia M.B. Lorini*



Numero delle segnalazioni

Nel corso del 2019, al Responsabile di Farmacovigilanza dell'ASST Papa Giovanni XXIII, sono pervenute 315 schede di segnalazione di sospetta Reazione Avversa a farmaco, dato che registra, finalmente un aumento del tasso di segnalazione. La modalità di segnalazione maggiormente utilizzata è la compilazione online, attraverso il sito www.vigifarmaco.it. Questo sistema di segnalazione presenta numerosi vantaggi rispetto alla compilazione della scheda cartacea in quanto, oltre alla riduzione del tempo dedicato alla segnalazione e dei possibili errori nella compilazione e nella trascrizione della scheda, permette di tracciarne l'intero percorso e di disporre di un archivio informatizzato delle segnalazioni.

A SINISTRA
ASST Papa Giovanni XXIII:
andamento delle segnalazioni spontanee registrato dal 2015 al 2019.

Analisi dei farmaci sospetti: gravità e nesso di casualità

Analizzando i principi attivi individuati come "sospetti", è possibile osservare che **la metà dei farmaci coinvolti** appartengono al gruppo **B** della classificazione ATC⁽¹⁾, ovvero sangue e organi ematopoietici. Nello specifico, le segnalazioni sono **198**, di cui **139** attribuibili a farmaci anticoagulanti derivati dicumarolici quale **Warfarin** (132 segnalazioni) e **Acenocumarolo** (7 segnalazioni). I due farmaci benché abbiano lo stesso meccanismo d'azione, si differenziano essenzialmente per la diversa emivita biologica, Warfarin infatti è prodotta come miscela racemica di due isoforme entrambi rapidamente assorbite, ma dotate di emivita plasmatica abbastanza diversa, 46 ore per l'isomero destrogiro, 32 ore per l'isomero levogiro. L'Acenocumarolo, invece, presenta una emivita valutata in circa 12 ore, decisamente più breve di ciascuna delle due forme del Warfarin. Poiché la scelta dell'anticoagulante orale più idoneo tiene conto

anche di queste caratteristiche farmacocinetiche, il Warfarin, per la sua emivita più lunga, viene preferita nei trattamenti di lunga durata. Sempre per lo stesso gruppo ATC, troviamo segnalazioni di RA occorsi a pazienti in trattamento con farmaci più recenti come gli inibitori diretti del sito attivo del fattore Xa della coagulazione (**Apixaban** e **Rivaroxaban**) e con l'inibitore diretto della trombina, **Dabigatran etexilato** (18 segnalazioni). Seguono per il **21,2%** gli antineoplastici (**L**) e più precisamente per il **69%** l'associazione **Dabrafenib** e **Trametinib**, utilizzata nell'ambito del DM 07/09/2017 (Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) per il trattamento in adiuvante del melanoma ad alto rischio BRAF600 positivo, dopo resezione chirurgica. Una buona percentuale di Reazioni Avverse ha coinvolto il principio attivo **Iomeprolo**, che appartiene ad un gruppo di medicinali detti mezzi di contrasto, utilizzato a scopo diagnostico durante un esame radiologico. Si rimanda al grafico a sinistra in cui viene dettagliata la distribuzione delle sospette ADRs secondo la classificazione ATC, e al grafico a pag. 9 in cui sono riportati i principi attivi sospettati di essere coinvolti nelle Reazioni Avverse (segnalazioni maggiori o uguali a 2). La percentuale di **Reazioni Avverse** definite come "non gravi" è stata del **81,9%** pari a 258 schede, mentre le rimanenti 57 schede hanno riguardato **Reazioni "gravi"** che hanno portato a:

■ **ospedalizzazione o a un prolungamento**



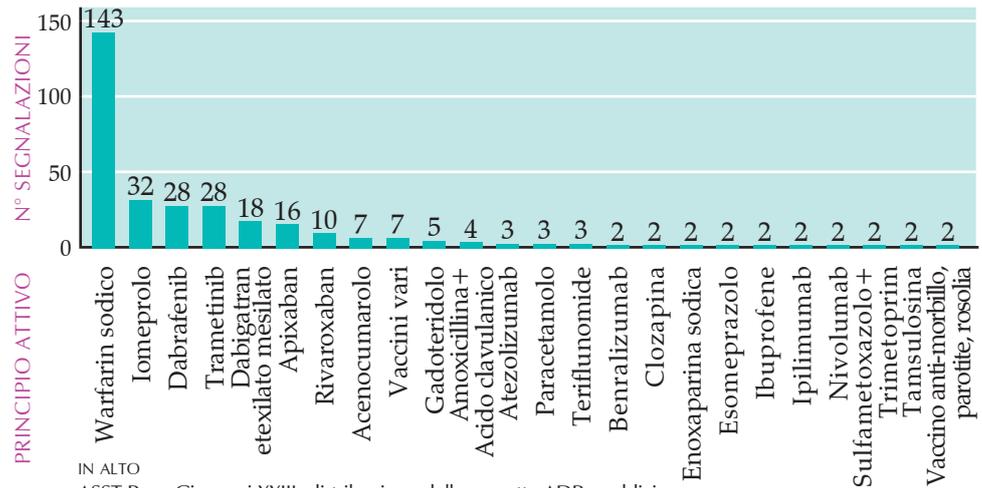
A SINISTRA
ASST Papa Giovanni XXIII:
distribuzione delle sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) anno 2019.

dell'ospedalizzazione del paziente (30 schede);

- **altra grave condizione (26 schede)**, come il caso di un paziente di 71 anni, in trattamento con Dabigatran etexilato al dosaggio di 150 mg/die da circa un anno e mezzo in quanto affetto da fibrillazione atriale. Il paziente si reca inizialmente dal Medico di Medicina Generale che però lo invia in pronto soccorso, in quanto presenta feci picee. Viene eseguito il dosaggio sierico di Dabigatran e una gastroscopia che rileva *cardias bante* (termine che indica l'aumento del calibro del *cardias*, la valvola superiore dello stomaco direttamente collegata all'esofago e che può essere il principale responsabile del reflusso gastroesofageo), in antro sangue caffeeano e la presenza di un polipo. Viene eseguita emostasi con adrenalina e richiesto un urgente parere al centro TAO. Al paziente viene inizialmente somministrato Idarucizumab, che è un inattivatore specifico per Dabigatran e viene effettuato il dosaggio sierico dello stesso medicinale. Infine il paziente, sulla base delle indagini effettuate viene emotrasfuso e ricoverato per proseguire le cure;

- **pericolo di vita del paziente (5 schede)** di cui un evento ha riguardato un paziente di 39 anni affetto da epilessia (in trattamento con Levetiracetam) giunto in terapia intensiva a seguito di esiti di trauma cranico e con minimo stato di coscienza. Il paziente, al quale viene posizionato DVP per idrocefalo (derivazione ventricolo-peritoneale per il trattamento dell'idrocefalo normoteso) sviluppa uno stato di male refrattario a terapia e pertanto viene introdotta inizialmente una dose di carico di 400 mg di lacosamide, e programmati 200 mg ogni 8 ore. Lacosamide è un medicinale indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di pazienti adulti ed adolescenti (16-18 anni) in cui le crisi coinvolgono inizialmente un solo lato del cervello, ma possono successivamente estendersi ad aree più ampie su entrambi i lati del cervello (crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria). Nel caso del paziente, dopo la prima somministrazione del medicinale sono comparse aritmie maligne, tachicardia ventricolare polimorfa e fibrillazione ventricolare con necessità di terapia elettrica. Nel sospetto di un legame con il farmaco Lacosamide, la terapia viene sospesa e a distanza di 8-10 ore dalla somministrazione scompaiono anche i sintomi. Valutando l'RCP del medicinale negli effetti indesiderati, la "riduzione della frequenza cardiaca" e il "disturbo della conduzione cardiaca", vengono indicati come fenomeni non comune (che può interessare da 1 a 10 pazienti su 1000). Anche il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), applicando l'algoritmo decisionale di Naranjo ha stabilito una correlazione probabile tra l'evento e il farmaco;

- **decesso (2 schede)**, occorso in due soggetti: un neonato il cui evento non sembra però correlabile con la somministrazione del medicinale e un paziente adulto affetto da sclerosi in trattamento con Teriflunomide al dosaggio di una compressa da 14 mg al giorno. Quest'ultimo pazien-



IN ALTO
ASST Papa Giovanni XXIII: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per principio attivo del farmaco anno 2019 (segnalazioni maggiori o uguali a 2).

te stava assumendo il medicinale da circa un anno, periodo in cui la somministrazione era stata sospesa per tre mesi a causa di screezio epatico. A seguito del manifestarsi di insufficienza respiratoria per polmonite bilaterale da H1N1 e pneumococco e per sepsi severa, il paziente veniva ricoverato in terapia intensiva ma dopo una decina di giorni sopraggiungeva il decesso. La segnalazione è stata valutata anche dal CRFV il quale applicando l'algoritmo decisionale di Naranjo, ha stabilito che la correlazione tra l'evento e l'uso del farmaco è possibile.

Per solo 1 scheda di segnalazione non è stato possibile ricevere dal segnalatore il grado di gravità della ADR. La segnalazione riguardava il manifestarsi di dispnea, eritema e gonfiore del viso in un giovane soggetto a cui era stato somministrato iomeprolo per indagini diagnostiche. È importante che la gravità di una segnalazione sia definita nel modo corretto, in quanto a seconda della gravità, cambia anche la tempistica di trasmissione elettronica delle schede alla banca dati Eudravigilance. La vigente normativa definisce una Reazione grave quando provoca il decesso del paziente, ha prolungato l'ospedalizzazione, ha determinato un'invalidità grave o permanente, ha messo in pericolo la vita del paziente o se ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita. Anche la mancanza di efficacia di alcuni medicinali come ad esempio quelli ritenuti salvavita, oppure i contraccettivi o i vaccini è da ritenersi un evento avverso grave. Benché la normativa vigente permetta l'inserimento in rete di segnalazioni con almeno quattro requisiti minimi, quali segnalatore identificabile, anagrafica del paziente, una Reazione Avversa ed un farmaco sospetto, è necessario che la scheda sia il più possibile completa, in quanto tutte le informazioni contribuiscono a definire la gravità e il nesso di causalità tra evento e assunzione del farmaco. Un dato che spesso non viene riportato è l'esito finale della Reazione, nel 2019 è risultato assente nel 51% delle segnalazioni (nel 2018 era nel 63.9% delle schede). Le motivazioni per tale mancanza sono spesso da attribuire al fatto che il paziente viene visto ambulatorialmente e pertanto è difficile reperire informazioni successive. Come invece indicato nel grafico in alto a pag. 10, per le ADRs in cui è stato indicato l'esito finale, la maggior parte risulta essersi **risolta (70.6%)** oppure in fase di **miglioramento (21%)** al momento della segnalazione. In **due casi** l'esito finale della Reazione Avversa grave è stato **"risoluzione con postumi"** e in entrambi i casi ha coinvolto due soggetti anziani. Un evento ha riguardato un soggetto

continua a pag. 10

affetto da melanoma maligno in trattamento con gli antineoplastici Vemurafenib in associazione a Cobimetinib, che ha manifestato inizialmente febbre seguito da rash cutaneo e aumento delle transaminasi. A causa di tali episodi il Medico ha sospeso il trattamento con i due medicinali. Il secondo caso invece ha riguardato una donna affetta da trombosi venosa profonda in trattamento con Dabigatran etexilato (anticoagulante) la quale si presenta in ambulatorio per la presenza di tosse con striature ematiche.

La valutazione del nesso di causalità tra il farmaco "sospetto" e l'evento segnalato, viene stabilita dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), applicando l'algoritmo decisionale di Naranjo(2). Il CRFV ha stabilito che per 16 segnalazioni ci fosse un PROBABILE nesso di causalità tra il farmaco e l'evento. Tutte le Reazioni rientrano nel gruppo delle Reazioni gravi, ne ricordo alcune: ■ epatite autoimmune in un paziente affetto da sclerosi multipla e in trattamento con Glatiramer acetato; ■ crisi epilettica e deterioramento cognitivo in paziente affetto da K prostata in trattamento con Enzalutamide; ■ pancreatite acuta e Teriflunamide; ■ rialzo critico di creatinina ed azotemia per tubulopatia tossica acuta in paziente in trattamento con l'antibatterico Sulfametoxazolo/Trimetoprim; ■ dolo-



re addominale, ipertensione e edema bocca e lingua in paziente asmatico in trattamento con l'anticorpo Omalizumab. Sempre il CRFV ha stabilito, per 38 segnalazioni, un nesso di causalità POSSIBILE ed ha riguardato: ■ acidosi metabolica in un paziente in trattamento con Sulfametoxazolo/Trimetoprim per infezione delle vie urinarie; ■ polmonite interstiziale occorsa in un paziente affetto da carcinoma polmonare non a piccole cellule e in trattamento con Osimertinib; ■ decesso in un paziente affetto da sclerosi multipla e in trattamento con Teriflunamide; ■ febbre seguita da rash cutaneo e aumento delle transaminasi in un paziente trattato con l'associazione Vemurafenib e Cobimetinib. Solo in un caso, il CRFV ha stabilito che la febbre e le crisi convulsive fossero correlabili al trattamento di immunizzazione profilattica con il vaccino contenente i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella e il vaccino anti-meningococco del gruppo C.

■ Analisi per sesso e fasce d'età

Le segnalazioni pervenute hanno coinvolto nel 48% soggetti di sesso maschile e nel rimanente 52% i soggetti di sesso femminile. Per quanto riguarda invece la distribuzione per età, il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di età over 65 anni, con 171 casi di ADRs e di queste il 45% è rappresentato da soggetti di età uguale o superiore agli 80 anni. L'elevato numero di soggetti anziani coinvolti in ADRs dimostra come la compresenza dell'età avanzata e di comorbidità siano condizioni da non sottovalutare, al fine di prevenire eventi non attesi. Spesso è necessario fare molta attenzione al dosaggio, che in alcuni casi, dovrebbero essere ridotto, in quanto con l'avanzare dell'età, si riduce la velocità con cui i farmaci vengono metabolizzati ed eliminati e pertanto rimangono in circolo per un tempo superiore rispetto a quello previsto, con il rischio di tossicità. Altro aspetto importante da considerare sono le possibili interazioni farmacologiche tra farmaci utilizzati contemporaneamente o l'interazione

FASCE ETÀ	ADRs NON DISPONIBILI	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	N° ADRs
<1 mese	0	0	0	0
1 mese-<2 anni	2	0	2	4
2-11 anni	1	0	1	2
12-17 anni	0	0	4	4
18-64 anni	25	1	102	128
>65 anni	27	0	144	171
Non Disponibile	1	0	5	6
TOTALE	56	1	258	315

farmaco e alimenti o fitofarmaci (ricordo ad esempio le numerose interazioni degli anticoagulanti orali, come warfarin). Come indicato nella tabella in alto, segue poi come numerosità dei casi la fascia dei pazienti di età compresa tra i 18-64 anni con 128 segnalazioni e quindi infine i pazienti pediatrici.

■ Conclusioni

I farmaci non sono tutti sicuri e la segnalazione di Reazioni Avverse che si manifestano durante il loro utilizzo è un dovere di ogni Operatore Sanitario che ne viene a conoscenza. In tal modo è possibile contribuire a migliorare le informazioni di sicurezza ed efficacia, disponibili nel momento in cui i farmaci vengono messi in commercio. La normativa vigente prevede la segnalazione spontanea di Reazioni Avverse occorse sia durante l'uso di medicinali utilizzati nei termini dell'AIC sia quando i farmaci sono utilizzati in modo improprio tra cui anche l'errore terapeutico. Tenuto conto che spesso l'errore terapeutico può essere anche evitato, il Ministero della Salute ha pubblicato una serie di raccomandazioni invitando tutti gli Operatori a mettere in atto delle procedure specifiche, capaci di ottimizzare l'uso dei medicinali e le prati-

che mediche al fine di ridurre l'errore e pertanto anche eventi avversi sul paziente. Ricordo che la Farmacovigilanza non si limita alla sola segnalazione, ma anche a quelle attività, anche complesse, finalizzate a valutare in maniera continuativa le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci, con il fine di assicurare per tutti i medicinali in commercio il rapporto favorevole tra rischio e beneficio ed evitare pertanto eventi dannosi per la popolazione. Ogni Reazione Avversa comporta l'uso di risorse aggiuntive quindi condizione sfavorevole per il paziente che viene esposto a rischi aggiuntivi ma è anche un costo economico per la comunità. Pertanto, prevenire le ADRs è un'attività fondamentale che coinvolge tutti sia perché influenza la salute collettiva sia perché può incidere nelle scelte di allocazione delle risorse pubbliche. □

Note: (1) Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico; (2) 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).