

Il monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2012



A cura di:
Mauro Melis
Chiara Biagi
Domenico Motola
(CReVIF)

Settembre 2013

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

VIA IRNERIO, 48 – 40126 BOLOGNA – TEL. 051-2091798 – TELEFAX 051-2091780 – E-MAIL: crevif.farmacologia@unibo.it
VIALE A. MORO, 21 – 40126 BOLOGNA – TEL. 051-5277291 – FAX 051-5277061 – E-MAIL: segrpfm@regione.emilia-romagna.it

INDICE

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna -----	6
Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie (RAFV)-----	7
INTRODUZIONE -----	8
<i>Corsi e iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza</i> -----	9
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI-----	10
<i>Andamento delle segnalazioni nella nostra Regione (Figura 1)</i> -----	10
<i>Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età (Figura 3)</i> -----	12
<i>Fonti di segnalazione (Figura 4)</i> -----	13
<i>Gravità delle reazioni segnalate</i> -----	17
<i>Linee guida per l'attribuzione della gravità e compiti dei Responsabili Aziendale di FV</i> -----	17
<i>Reazioni avverse ad esito fatale</i> -----	18
<i>Completezza delle informazioni e attribuzione del nesso di causalità</i> -----	21
<i>Segnalazioni da vaccini</i> -----	22
<i>Segnalazioni da farmaci</i> -----	23
<i>Reazioni avverse gravi e non note</i> -----	30
<i>Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la terminologia MedDRA</i> -----	33
<i>Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC (Figura 7)</i> -----	34
<i>Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA (Figura 8)</i> -----	35
<i>Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale</i> -----	37
ANALISI DEI SEGNALI AIFA -----	37
ANALISI DEI SEGNALI EMA -----	41
CONCLUSIONI -----	44
LINK UTILI -----	45

Premessa

Il Rapporto annuale del Centro Regionale di Farmacovigilanza è un appuntamento importante per fare il punto sul livello di segnalazione da parte delle Aziende, sui farmaci segnalati, sul tipo di reazioni, e sulla loro gravità.

Il 2012 è stato un anno molto proficuo per le attività di farmacovigilanza nella nostra Regione. Si è verificato un aumento significativo del numero delle segnalazioni di reazioni avverse, grazie alla costante attività di sensibilizzazione portata avanti dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e dai Responsabili aziendali. Si è riscontrato anche un miglioramento della qualità dei dati.

L'aumento è in gran parte attribuibile ai numerosi progetti di FV attiva in corso di svolgimento nelle Aziende sanitarie e coordinati dalla Regione, che hanno visto la partecipazione di numerosi giovani farmacisti.

Cinque progetti, dedicati alle interazioni in medicina generale, all'appropriatezza nelle strutture RSA, alla creazione di un prontuario di farmaci pediatrici, alle reazioni avverse in PS e in oncologia, hanno visto il coinvolgimento di più Aziende e per essi è stata conclusa la prima fase di monitoraggio con risultati di indubbia valenza scientifica.

Il 2012 è stato anche l'anno in cui sono state introdotte le modifiche determinate dalla recente normativa di farmacovigilanza, con la nuova definizione di reazione avversa, intesa ora come *effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale* e la necessità di segnalare tutte le sospette reazioni avverse, gravi e non gravi, incluse quelle conseguenti ad un errore terapeutico, abuso, uso improprio, uso *off-label*, sovradosaggio ed esposizione professionale.

Le segnalazioni prodotte a livello nazionale confluiscono nel database europeo Eudravigilance e sono accessibili al pubblico. Il monitoraggio delle segnalazioni, finalizzato all'individuazione precoce di possibili segnali di sicurezza, sarà effettuato, oltre che a livello nazionale, anche su scala europea, in collaborazione con gli stati membri e la stessa Agenzia Europea dei Medicinali.

Il Centro regionale sta proseguendo l'attività di analisi dei segnali sia di farmacovigilanza che di vaccinovigilanza in un gruppo di lavoro multidisciplinare coordinato da AIFA. Sono emersi negli anni numerose informazioni di sicurezza e alcuni segnali recenti sono riportati in calce nel presente rapporto.

La Farmacovigilanza è una disciplina che va costantemente alimentata e richiede la garanzia che da parte di AIFA siano assicurati i fondi dedicati per non vanificare gli sforzi e i risultati finora ottenuti. Il nostro auspicio pertanto è che si possa continuare a monitorare, tramite questo virtuoso sistema, il profilo rischio beneficio dei farmaci, tutelando la sicurezza dei pazienti.

Luisa Martelli

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna

Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)

1) Servizio Politica del Farmaco, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

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
Dott.ssa Loredana Osbello	losbello@regione.emilia-romagna.it

2) Settore di Vaccinovigilanza, Servizio di Sanità Pubblica, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Dott.ssa Maria Grazia Pascucci	mpascucci@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Maria Giulia Gatti	gi.gatti@ausl.mo.it

3) Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF)*

Dott.ssa Chiara Biagi	chiara.biagi@unibo.it
Dott.ssa Elena Buccellato	elena.buccellato@unibo.it
Dott. Mauro Melis	mauro.melis@unibo.it
Dott. Domenico Motola	domenico.motola@unibo.it
Dott. Giuseppe Roberto	giuseppe.roberto3@unibo.it

* Ringraziamo Il Dott. Salvatore Lo Bianco per il suo contributo alla realizzazione di questo rapporto durante la preparazione della sua tesi di laurea.

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. Nilla Viani	n.viani@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@auslrm.net
AOSP Parma	Dott. Anna Zuccheri	azuccheri@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	farmacovigilanza@aosp.bo.it
AOSP Ferrara	Dott.ssa Rossella Carletti	r.carletti@ospfe.it
IOR - IRCCS Rizzoli	Dott. Massimiliano Luppi	massimiliano.luppi@ior.it
IRCSS – IRST Meldola	Dott.ssa Corradina Della Luna	c.dellaluna@irst.emr.it

INTRODUZIONE

Nel corso del 2012, il sistema di farmacovigilanza europeo ha visto l'avvio di una nuova fase di attività con l'adozione del regolamento di esecuzione n.520/2012, che ha recepito le novità introdotte dal regolamento n. 1235/2010 e dalla direttiva 2010/84/UE. La necessità di riformare il sistema è derivata dalla presa d'atto da parte delle istituzioni europee dell'elevato numero di decessi attribuibile alle reazioni avverse da farmaci in Europa (oltre 190.000 casi l'anno). Oltre a ribadire e a rafforzare le iniziative già attive in alcune realtà nazionali, come ad esempio il coinvolgimento ufficiale dei cittadini nella segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) con un apposito modulo (attività prevista in Italia da anni, sebbene poco promossa e praticata), è stato reso disponibile un sito web ad accesso libero attraverso il quale è possibile consultare il database europeo delle ADR (Eudravigilance) ed eseguire brevi ricerche su dati aggregati. Inoltre, è stato istituito presso l'agenzia europea dei medicinali (EMA) il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC), composto da membri nominati dagli Stati membri e dalla Commissione, che si occuperà di monitorare il profilo di sicurezza dei farmaci in Europa. Altra iniziativa comunitaria resa obbligatoria è l'analisi dei segnali di farmacovigilanza a livello europeo, con la partecipazione attiva dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle autorità competenti nazionali e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), oltre che dell'EMA. Quest'ultima attività è divenuta esecutiva a fine luglio 2012 e il CRFV dell'Emilia-Romagna ha già contribuito più volte nell'identificazione di segnali riguardanti i farmaci di propria competenza.

Il 2012 può essere considerato un anno di transizione, dal precedente sistema nazionale all'attuale di respiro internazionale, e quindi alcuni indicatori di qualità del sistema di farmacovigilanza regionale (ad esempio, il numero di segnalazioni di ADR da farmaci sottoposti al monitoraggio intensivo) potrebbero segnalare anomalie dovute appunto a questa fase di cambiamenti.

In base ai dati contenuti nel database IdVigilance (aggiornato al 1 aprile 2013), nel corso del 2012 in Emilia-Romagna sono state effettuate 1984 segnalazioni di sospette ADR, con un aumento di oltre il 60% rispetto al 2011 (1226). Anche a livello nazionale, è stato riscontrato un incremento della segnalazione spontanea, che è stato del + 35% (da 21.515 segnalazioni del 2011 a 29.054 del 2012). Molto ampie sono le variazioni percentuali rispetto all'anno precedente nelle singole regioni; si va, infatti, dal + 258% della Puglia o dal + 230% della Calabria (regioni che in passato hanno contribuito marginalmente al sistema nazionale di farmacovigilanza) a cali del – 78% del Molise o del – 40% registrato nel Lazio.

Complessivamente, la Regione Emilia-Romagna mantiene la quarta posizione in termini di Regione a maggior contributo nazionale dietro a Lombardia, Toscana e Piemonte (che ha preso il posto del Veneto, quest'ultimo passato dalla seconda posizione del 2011 alla sesta del 2012). Come valore percentuale, l'Emilia-Romagna contribuisce per oltre il 7% alla segnalazione

nazionale (era il 6% nel 2011), registrando un incremento del 6% nella percentuale di reazioni classificabili come gravi (32% vs 26% del 2011). Per maggiori dettagli sull'andamento della segnalazione spontanea di ADR a livello nazionale, si rimanda alla Tabella 1.

Proseguendo le esperienze avviate nel 2010, anche nel corso del 2012 i componenti del Centro Regionale di farmacovigilanza hanno partecipato alle attività del Gruppo di Lavoro (GdL) istituito presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di monitorare l'andamento delle segnalazioni sul territorio nazionale e di condurre la relativa analisi dei potenziali segnali d'allarme* realizzata sui dati contenuti nell'archivio IdVigilance. Quest'ultimo è il database nato dalla fusione dell'archivio che conteneva le schede di segnalazione spontanea appartenenti al Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF), inserite dal 1988 al 2006, con l'archivio della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituito nel 2001. Nel corso del 2012, alla nostra Regione sono stati affidati gli approfondimenti scientifici di alcuni segnali e, tra questi, sono stati pubblicati sul portale dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-dei-segnali>) e sintetizzati nel presente rapporto quello relativo all'associazione tra dronedarone e insufficienza renale acuta e quello riguardante la parestesia da noretisterone. Entrambi gli argomenti sono stati ulteriormente approfonditi anche con i colleghi del CRFV della Lombardia e sono stati pubblicati in lingua inglese su riviste internazionali (*Br J Clin Pharmacol* 2013 May;75(5):1351-5 & *Expert Opin Drug Saf* 2013 May 24, early on-line).

A partire dal 2011, anche le analisi quali-quantitative sulla farmacovigilanza regionale si avvalgono del nuovo database nazionale IdVigilance e non più solo delle elaborazioni provenienti dalla RNF.

Corsi e iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza

- **Sesto corso regionale di farmacovigilanza (8 giugno e 16 novembre 2012, viale Aldo Moro 21, Bologna).** Nel 2012 è proseguita l'esperienza dei corsi regionali di farmacovigilanza dedicati agli operatori sanitari e loro collaboratori. Le due giornate hanno ricalcato la struttura del corso del 2011 che aveva visto la partecipazione attiva dei ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità. Il corso ha consentito ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza e ai loro collaboratori coinvolti di consolidare le proprie abilità di reperimento della letteratura scientifica sui farmaci, di acquisire i principali criteri per una lettura critica degli studi di farmacoepidemiologia nonché di condurre approfondimenti su recenti temi inerenti la valutazione beneficio-rischio dei farmaci comunicando le informazioni ritenute di maggior rilievo. I temi trattati sono stati di assoluta attualità, come ad esempio il ruolo in terapia dei nuovi anticoagulanti orali, la controversia bevacizumab/ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare correlata all'età, il ruolo in terapia del dronedarone e la valutazione del nuovo antidiabetico dapagliflozin.

* Per la definizione di segnale di allarme, si rimanda a pagina 38 del presente Rapporto.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI

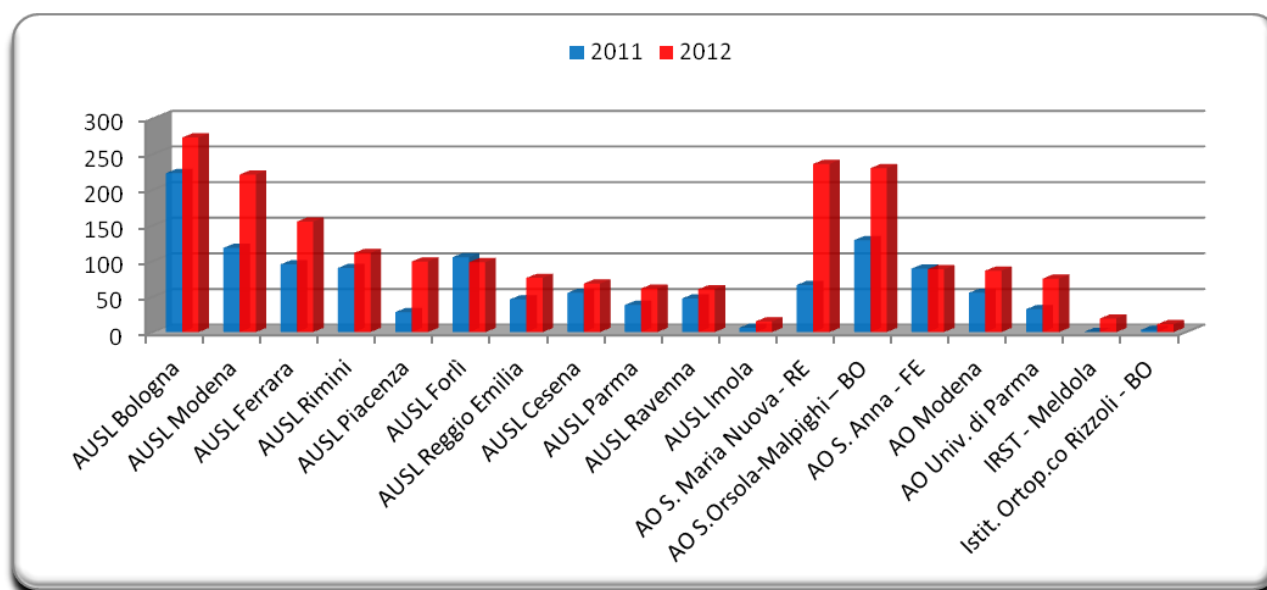
Andamento delle segnalazioni nella nostra Regione (Figura 1)

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nella RNF tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2012 sono state 1984 (ultimo accesso a IdVigilance: 01 aprile 2013), con un importante aumento rispetto al 2011 (+62%). L'analisi è stata condotta per data di inserimento nel database nazionale. Ciò, da un lato consente di effettuare l'analisi in modo più accurato e riproducibile, proprio perché si utilizza la data di inserimento, dall'altro non permette di prendere subito in considerazione le segnalazioni insorte nell'anno in studio ma immesse in RNF successivamente. A livello regionale, vi è stato un incremento generalizzato del numero di segnalazioni in tutte le aziende sanitarie e ospedaliere; l'unica eccezione è rappresentata dall'AUSL di Forlì, che ha manifestato un leggero calo (98 segnalazioni vs 105 del 2012), ma che probabilmente risente della separazione dall'IRST di Meldola, che dal settembre 2012 è stato riconosciuto come IRCCS. Gli incrementi percentuali maggiori, rispetto all'anno precedente, sono stati osservati nelle AUSL di Piacenza e di Imola (+254% e 150%, rispettivamente), sebbene per Imola i numeri assoluti rimangano alquanto bassi, e nelle AOSP di Reggio Emilia e dell'Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) (+258% e +267%, rispettivamente) quest'ultimo passato da 3 a 11 segnalazioni all'anno. In termini di numero assoluto di segnalazioni, tra le AUSL si contraddistinguono quella di Bologna (273 segnalazioni, +22% vs 2011) e di Modena (219 segnalazioni, +89% vs 2011), mentre tra le AOSP spiccano quelle di Reggio Emilia (236 segnalazioni, +252% vs 2011) e di Bologna (230 segnalazioni, +78% vs 2011). L'area di Bologna (comprensiva quindi di AUSL + AOSP + IOR) produce oltre un quarto di tutte le segnalazioni regionali. I "segnali" provenienti da realtà che continuano a dare un contributo marginale alla segnalazione regionale (AUSL di Imola e IOR) sono incoraggianti per un maggiore coinvolgimento nel sistema di farmacovigilanza degli operatori sanitari che prestano servizio in queste realtà. Non va trascurato, tuttavia, come l'incremento del numero delle segnalazioni, che sembra perdurare ancora più marcatamente anche nel 2013, sia in gran parte dovuto ai progetti di farmacovigilanza attiva ora in corso in Regione.

Tabella 1. Confronto del numero di segnalazioni 2012 vs 2011 delle Regioni italiane

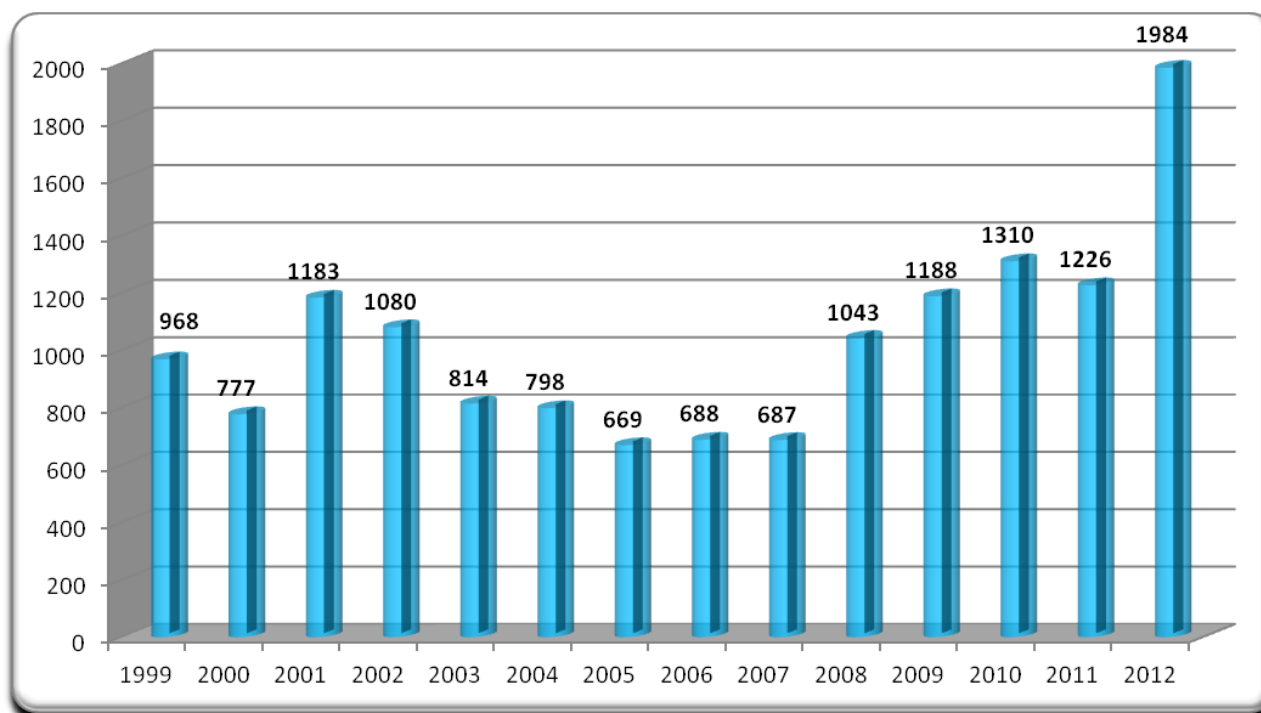
Regione	Segnalazioni 2011	% gravi 2011	Segnalazioni 2012	% gravi 2012	Δ% Segnalazioni 2012-2011	Segnalazioni per 100.000 abitanti
Toscana	3130	21	4451	21	42	121
Lombardia	9187	36	11638	32	27	120
Piemonte	689	25	2103	29	205	48
Emilia Romagna	1226	26	1984	32	62	46
Puglia	368	35	1317	18	258	33
Basilicata	227	9	186	5	-18	32
Campania	1505	39	1839	32	22	32
P.A. Trento	140	21	166	27	19	32
Friuli V. Giulia	198	19	364	16	84	30
Veneto	1283	21	1409	22	10	29
Marche	309	18	399	22	29	26
Abruzzo	161	27	324	31	101	25
Calabria	140	55	462	20	230	24
P.A. Bolzano	94	14	119	16	27	24
Valle D'aosta	10	60	22	27	120	17
Lazio	1523	25	920	26	-40	17
Sicilia	702	32	797	35	14	16
Umbria	126	43	129	34	2	15
Liguria	213	34	203	24	-5	13
Sardegna	171	39	197	37	15	12
Molise	113	22	25	40	-78	8
Totale	21.515	29	29.054	26	35	34

Figura 1. Segnalazioni per Azienda: confronto 2011-2012



Nella Figura 2 è riportato l'andamento del numero di segnalazioni nella nostra Regione dal 1999 ad oggi. Dopo il triennio 2005-2007, in cui è stato osservato il punto più basso dell'attività di farmacovigilanza regionale, si è intrapresa una risalita costante che vede nel dato di questo anno il picco di numero di schede mai raggiunto da quando è attivo il sistema di monitoraggio regionale.

Figura 2. Segnalazioni dal 1999 al 2012

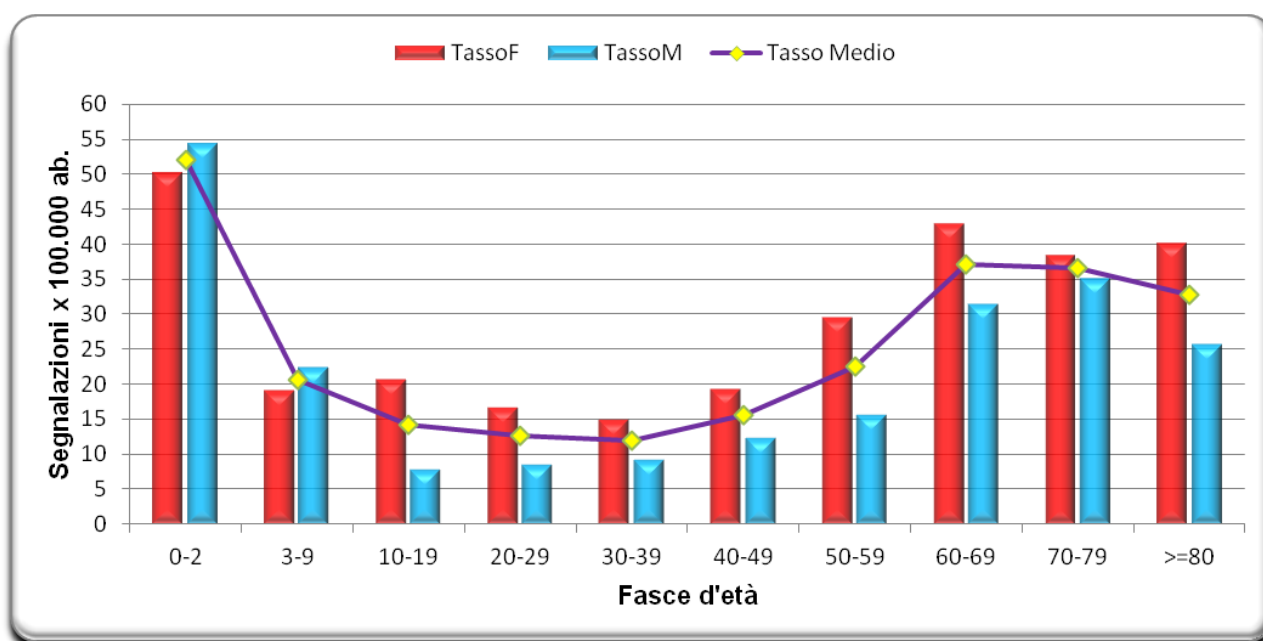


Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età (Figura 3)

L'andamento delle segnalazioni per fasce di età, tassato per la popolazione residente, evidenzia un maggior tasso di segnalazione nelle fasce d'età 0-2 e 3-9: non vi sono sostanziali differenze nei due sessi per la fascia 0-2 anni, mentre nella fascia 3-9 si riscontra una prevalenza di segnalazioni per il sesso maschile.. Si tratta in larga parte di segnalazioni riguardanti vaccini, generalmente non gravi e provenienti in particolare dalle AUSL di Bologna e di Modena.

Tassi di segnalazione elevati si riscontrano oltre i 60 anni di età, con una prevalenza di segnalazione femminile nei soggetti ≥ 80 anni. Questi dati rispecchiano le classi di età maggiormente esposte a politerapie, con più alto rischio di interazioni farmacologiche e di comparsa di eventi avversi.

Figura 3. Tasso di segnalazioni per sesso e fasce d'età



Fonti di segnalazione (Figura 4)

La fetta più ampia di segnalazioni per l'anno 2012, superiore anche al dato nazionale del 52,5%, è pervenuta dai medici ospedalieri (63%, corrispondente a 1246 segnalazioni su un totale di 1984), mentre si è ridotto ulteriormente il contributo dei Medici di Medicina Generale (MMG), passato dal 12% del 2011 al 10,7% del 2012. Il medesimo contributo (10,7%) è pervenuto dagli specialisti: resta comunque superiore al dato registrato a livello nazionale, pari al 7,7%. Oltre alla mancanza d'interesse, le motivazioni che potrebbero spiegare il continuo calo delle segnalazioni provenienti dai MMG sono, da un lato, la crescente presenza di medicinali equivalenti, e quindi l'errata convinzione che non sia più necessario monitorarne il profilo di sicurezza, e dall'altro l'esclusivo uso ospedaliero della maggior parte dei nuovi farmaci che quindi sfugge al controllo del MMG.

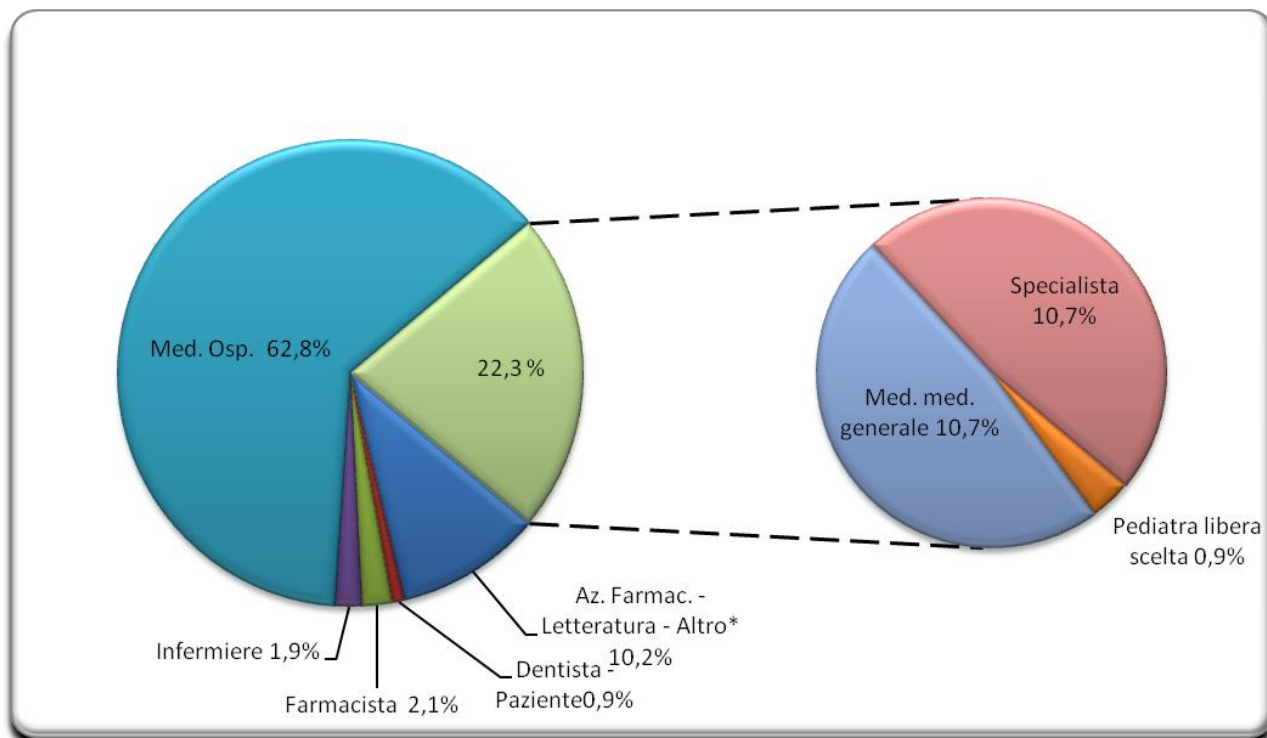
Il numero assoluto delle segnalazioni da farmacisti è rimasto pressoché invariato, 41 segnalazioni (2%) nel 2012 vs 40 (3%) nel 2011, con un contributo che rimane trascurabile nonostante le iniziative specifiche di formazione organizzate dal Servizio Politica del Farmaco presso tutti gli Ordini Provinciali dell'Emilia Romagna nel 2011. Questo dato è in controtendenza rispetto al dato nazionale del 2012 indica secondo cui il dato delle segnalazioni provenienti da farmacisti è pari al 12,9% (Lombardia 8,3%, Piemonte 1,5%, Toscana 1,4%, altri 1,7%). Si tratta in larga parte di segnalazioni attribuibili a progetti di farmacovigilanza attiva che hanno coinvolto in prima persona alcuni farmacisti ospedalieri, e non di segnalazioni provenienti da farmacisti territoriali il cui contributo si conferma essere pressoché nullo in tutto il Paese.

La partecipazione degli infermieri alla segnalazione spontanea regionale è ancora molto bassa, stazionaria rispetto all'anno precedente (1,9% nel 2012 vs 2,0% nel 2011) e in linea con il dato nazionale. Il potenziale contributo degli infermieri alla segnalazione spontanea è elevato,

come dimostrano i risultati di uno studio italiano che ha valutato molto positivamente la qualità delle segnalazioni degli infermieri (rispetto a quelle dei medici) giunte nella RNF nel periodo 2004-2011 (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Jun;21(6):597-602). In altre realtà mondiali, dove la cultura della farmacovigilanza è condivisa da tutte le figure professionali, l'apporto degli infermieri e di altri professionisti sanitari è notevole: a titolo di esempio valga il dato canadese riferito all'anno 2011, in cui i soli infermieri hanno prodotto il 12,9% delle segnalazioni a cui si aggiunge il 15,9% effettuato dagli altri professionisti sanitari (*Canadian Adverse Reaction Newsletter*, Volume 22(3), Luglio 2012).

Infine, le segnalazioni dei pazienti hanno raggiunto nel 2012 lo 0,5% vs il 2% nazionale. A tal proposito s'intende prevedere iniziative *ad hoc* per diffondere presso il pubblico le novità legislative comunitarie in materia di monitoraggio della sicurezza dei farmaci con il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, delle farmacie convenzionate, delle farmacie ospedaliere e dei MMG. In Canada, nel 2011, i pazienti/consumatori hanno rappresentato la principale fonte di segnalazione di sospette ADR con il 27,4%.

Figura 4. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2012



* Categoria nella quale si ritrovano schede compilate dal Centro antiveneni (n. 1) e dalle Forze armate (n. 1).

I tassi di segnalazione di ADR, rispetto al numero di abitanti e al numero di medici (Tabella 2), sono i seguenti:

- ✓ 44 ADR / 100.000 abitanti (4.459.246 abitanti);
- ✓ 19 ADR / 100 medici (10.228 medici).

Per quanto riguarda la percentuale di medici con almeno una segnalazione, vi è un'ampia variabilità tra le singole Aziende: si passa dal 2% per l'AUSL di Imola al 9% per le AUSL di Modena, Parma e Reggio Emilia, al 12% dell'AUSL di Ferrara. Giacché tali differenze non sono riconducibili ad abitudini prescrittive diverse, il motivo probabilmente risiede nella scarsa attitudine individuale alla segnalazione spontanea. A livello regionale, invece, questo valore è raddoppiato (dal 4% del 2011 all'8% del 2012).

Nel 2012, nella Regione Emilia-Romagna si è raggiunto e superato il valore fissato dall'OMS oltre il quale un sistema di farmacovigilanza può essere ritenuto efficiente, che si riferisce al numero di segnalazioni (≥ 30 segnalazioni / 100.000 abitanti) e alla gravità delle ADR ($\geq 30\%$ segnalazioni). Il tasso di segnalazione a livello regionale ha raggiunto le 46 ADR/100.000 abitanti con il 32% di reazioni gravi, superando il livello nazionale (34 segnalazioni su 100.000 abitanti)

L'unico parametro non ancora soddisfatto è la percentuale di medici con almeno una segnalazione[†], che per il 2012 si attesta all'8% senza raggiungere il valore di riferimento del 10%. Pertanto, nonostante il numero di segnalazioni per 100.000 abitanti e la percentuale di ADR gravi sul totale siano stati raggiunti e superati entrambi per la prima volta nel 2012, la porzione di operatori sanitari, in particolare medici, che segnala almeno una ADR è ancora troppo bassa.

[†] *Meyboom et al, Drug Safety, 1999.*

Tabella 2. Relazione segnalazioni/ abitanti/ medici

Azienda	Segnalazioni	Abitanti per AUSL	Segnalazioni per 100.000 abitanti	Medici	Segnalazioni per 100 medici*	Medici (%) con almeno una segnalazione
AUSL Ferrara	155	359.686	43	465	33	56 (12)
AUSL Forlì	98	188.710	52	413	24	43 (10)
AUSL Modena	221	705.164	31	1055	21	97 (9)
AUSL Bologna	273	866.294	32	1388	20	132 (10)
AUSL Rimini	111	332.070	33	654	17	46 (7)
AUSL Piacenza	99	291.302	34	611	16	62 (10)
AUSL Cesena	68	209.622	32	486	14	34 (7)
AUSL Parma	61	445.283	14	446	14	39 (9)
AUSL Reggio Emilia	76	534.014	14	613	12	42 (9)
AUSL Ravenna	60	394.464	15	782	8	27 (3)
AUSL Imola	15	132.637	11	270	6	5 (2)
AO S.Maria Nuova - RE	236	/	/	467	51	41 (9)
AO S.Orsola-Malpighi – BO	230	/	/	868	26	79 (9)
AO Modena	86	/	/	440	20	27 (6)
AO S.Anna - FE	88	/	/	472	19	36 (8)
AO Univ. di Parma	75	/	/	618	12	35 (6)
Istit. Ortop.co Rizzoli - BO	11	/	/	180	6	6 (3)
IRST - Meldola*	19	/	/	N.d.	N.d.	N.d.
Emilia-Romagna	1984[§]	4.459.246	44	10.228	19	807 (8)

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

* Dati non ancora disponibili in quanto struttura sanitaria riconosciuta come IRCCS solo nel settembre 2012.

[§] Per 2 schede di segnalazione il dato relativo all'Azienda sanitaria di provenienza risulta mancante.

Tabella 2 bis - Relazione segnalazioni/posti letto per azienda ospedaliera

Azienda	Segnalazioni	Posti letto	Segnalazioni per 1000 posti letto
AO S.Maria Nuova - RE	236	923	256
AO S.Orsola-Malpighi – BO	230	1584	145
AO S.Anna - FE	88	704	125
AO Modena	86	667	129
AO Univ. di Parma	75	1218	62
IRST - Meldola	19	42	452
Istit. Ortop.co Rizzoli - BO	11	327	34

Gravità delle reazioni segnalate

Il 32% (corrispondente a 642 segnalazioni) delle 1984 segnalazioni di ADR insorte nel 2012 ha riguardato eventi classificabili come gravi (Tabella 3). Questo valore, risultato aumentato di 6 punti percentuali rispetto al 2011, è il più alto a livello nazionale, insieme a quello della Lombardia (32%).

A livello nazionale, la percentuale di segnalazioni gravi sul totale è del 28% nel 2012, in diminuzione di un punto rispetto al 2011.

Non mancano differenze significative tra le varie aziende sanitarie e ospedaliere regionali, con valori elevati come nel caso dell'Azienda Ospedaliera di Parma (55%), di Ferrara (47%) e dell'AO di Bologna (43%), e valori decisamente più contenuti per le AUSL di Parma (15%) e l'AOSP di Reggio Emilia (10%).

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

Si ribadisce la possibilità, da parte del Responsabile Aziendale o del Centro Regionale, di variare la gravità della segnalazione indicata dal segnalatore. Il GdL sull'analisi dei segnali ha concordato, per l'attribuzione della gravità, di fare riferimento ai criteri utilizzati nel progetto interregionale MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi a farmaci in Pronto Soccorso). In questo Progetto, l'accesso al Pronto Soccorso (PS) è stato considerato come ospedalizzazione in caso di

1. ricovero del paziente in reparto diverso dal PS,
2. di trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS,
3. di 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.

Qualora il Responsabile di FV riscontri una mancanza di coerenza tra quanto riportato nel campo "gravità" rispetto ai restanti campi della scheda, è tenuto a contattare il segnalatore per chiarire eventuali dubbi. Nel caso ciò non sia possibile, il CRFV può cambiare la segnalazione da "non grave" a "grave" (ma non viceversa) sulla base delle informazioni riportate nel modello cartaceo o informatico.

Tabella 3. Segnalazioni 2012 (gravi e decessi)

Azienda	Segnalazioni totali	Segnalazioni gravi (di cui n mortali)	% gravi
AUSL Bologna	273	103	38
AUSL Modena	221	95 (2)	43
AUSL Ferrara	155	41	26
AUSL Rimini	111	36 (2)	32
AUSL Piacenza	99	42	42
AUSL Forlì	98	25 (1)	25
AUSL Reggio Emilia	76	14 (1)	18
AUSL Cesena	68	30	44
AUSL Parma	61	9 (1)	15
AUSL Ravenna	60	13 (1)	22
AUSL Imola	15	3	20
AO S.Maria Nuova - RE	236	23 (4)	10
AO S.Orsola-Malpighi – BO	230	100 (2)	43
AO S.Anna - FE	88	41 (4)	47
AO Modena	86	19	22
AO Univ. di Parma	75	41	55
IRST - Meldola	19	4	17
Istit. Ortop.co Rizzoli - BO	11	3	27
Emilia-Romagna	1984*	642 (18)	32

* Per 2 schede di segnalazione il dato relativo all'azienda sanitaria di provenienza risulta mancante.

Reazioni avverse ad esito fatale

Diciotto segnalazioni su 642 (2,8%) hanno avuto esito fatale (Tabella 3). Ad eccezione di due casi riguardanti soggetti quarantenni, tutti gli altri si riferiscono a pazienti anziani o molto anziani. Complessivamente, 7 casi hanno coinvolto pazienti di sesso femminile e in 10 casi l'ADR era nota. Il segnalatore ha ritenuto che la morte del paziente fosse stata causata dal farmaco in 4 segnalazioni, mentre in altre 9 ha ritenuto possibile il contributo del farmaco.

Un paziente di 83 anni è deceduto per epatite acuta da amiodarone (ADR nota). Molto singolare la coincidenza di 3 casi di decesso a seguito di problemi cardiaci/coronarici o di "trombosi del dispositivo" da clopidogrel, quindi casi di fallimento terapeutico.

Un'altra segnalazione descrive il caso di un paziente di 67 anni deceduto per emorragia intestinale mentre era in terapia con il prasugrel (ADR nota). Infine, da segnalare due casi di decesso da vaccino antiinfluenzale in donne di 92 e 86 anni per emorragia cerebrale in un caso (non indicato il giudizio del medico), e per dolore, dispnea e perdita di coscienza nell'altro caso in cui il vaccino potrebbe aver contribuito.

La Tabella 4 riassume le principali caratteristiche delle 18 segnalazioni ad esito fatale.

Tabella 4. Segnalazioni a esito fatale nell'anno 2012

Azienda (data inserimento)	Età/ sesso	ADR	Principi attivo/i sospetto/i	Principi attivo/i concomitante/i	Nota	Causa del decesso
AUSL Reggio Emilia (02/01/2012)	92/F	Dispnea, dolore toracico, perdita di coscienza	Vaccino influenzale virione split inattivato	Acido acetilsalicilico, allopurinolo, furosemide, lansoprazolo, lorazepam, losartan potassico, magaldrato, metildigossina, potassio canrenoato	No	Il farmaco può avere contribuito
AO S.Anna - FE (17/01/2012)	83/M	Epatite acuta	Amiodarone	Acido ursodesossicolico, allopurinolo, amlodipina, bisoprololo, dopamina, enoxaparina, furosemide, metolazone, pantoprazolo, tamsulosina	Si	Il farmaco può avere contribuito
AO S.Anna - FE (02/02/2012)	71/M	Coma, emorragia cerebrale	Warfarin	/	Si	Dovuto alla reazione avversa
AUSL Parma (09/02/2012)	87/M	Arresto cardiaco, sopraslivellamento del segmento ST dell'ecg, trombosi di dispositivo	Clopidogrel	Acido acetilsalicilico, aloperidolo, atorvastatina, lansoprazolo, metoprololo, ramipril	Si	Il farmaco può avere contribuito
AO S.Maria Nuova - RE (16/03/2012)	43/	Trombosi di dispositivo	Clopidogrel	Acido acetilsalicilico, metoprololo, ramipril, simvastatina	No	Il farmaco può avere contribuito
AO S.Anna - FE (16/03/2012)	81/M	Emiplegia, emorragia cerebrale	Acenocumarolo	Atenololo	Si	Il farmaco può avere contribuito
AUSL Forlì (22/03/2012)	83/F	Edema della faccia, morte, perdita di coscienza	Diclofenac	Acido acetilsalicilico, ketorolac, metoprololo, propafenone	Si	Il farmaco può avere contribuito
AUSL Modena (10/04/2012)	77/M	Insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria acuta	Docetaxel	Aciclovir, oxicodone cloridrato/naloxone cloridrato diidrate, prednisone	/	/
AUSL Modena (10/04/2012)	83/F	Edema polmonare, insufficienza cardiaca	Pegvisomant	/	No	Non dovuto al farmaco
AO S.Maria Nuova - RE (20/04/2012)	67/M	Emorragia intestinale	Prasugrel	Acido acetilsalicilico, ciprofloxacina, fitomenadione, furosemide, lansoprazolo, metoprololo, piperacillina/tazobactam, ramipril, simvastatina, warfarin	Si	Il farmaco può avere contribuito
AO S.Orsola-Malpighi – BO	72/F	Frattura traumatica,	Lenalidomide	Desametasone, pantoprazolo	No	Dovuto alla reazione

Azienda (data inserimento)	Età/ sesso	ADR	Principi attivo/i sospetto/i	Principi attivo/i concomitante/i	Nota	Causa del decesso
(15/05/2012)		infezione polmonare				avversa
AO S.Orsola- Malpighi – BO (15/05/2012)	75/	Polmonite	Lenalidomide	Allopurinolo, desametasone, enoxaparina	Si	Dovuto alla reazione avversa
AO S.Maria Nuova - RE (16/07/2012)	64/M	Shock cardiogeno, sindrome coronarica acuta	Clopidogrel	Acido acetilsalicilico, ciprofloxacina, furosemide, lansoprazolo, metoprololo, piperacillina/tazobactam, ramipril, simvastatina	/	Il farmaco può avere contribuito
AUSL Rimini (20/08/2012)	48/F	Embolia polmonare e infarto polmonare	Everolimus	Bisoprololo, desametasone, furosemide, lansoprazolo, levotiroxina, tiotropio	Si	/
AUSL Rimini (21/08/2012)	75/M	Cancro della prostata	Abiraterone	Enoxaparina, furosemide, imipenem/cilastatina sodica, lansoprazolo, metoprololo, paracetamolo/codeina, potassio, prednisone, warfarin	/	/
AO S.Maria Nuova - RE (15/09/2012)	76/F	Appetito ridotto, conta delle piastrine diminuita, diarrea, leucopenia, sepsi, stomatite	Fluorouracile, oxaliplatino	Bevacizumab, calcio	Si	Dovuto alla reazione avversa
AO S.Anna - FE (23/11/2012)	81/M	Emorragia cerebrale	Acido acetilsalicilico	Insulina	Si	Il farmaco può avere contribuito
AUSL Ravenna (06/12/2012)	86/F	Emorragia cerebrale	Vaccino influenzale inattivato	Isradipina	/	/

Completezza delle informazioni e attribuzione del nesso di causalità

La Tabella 5 riporta la suddivisione delle segnalazioni in base alla loro relazione di causalità. Grazie al continuo miglioramento della qualità delle segnalazioni e alle modalità con cui le schede devono essere inserite in RNF per poter concludere la procedura stessa (tutte le informazioni minime devono essere inserite per poter applicare il *causality assessment*), è stato possibile attribuire il nesso di causalità a tutte le schede di segnalazione.

Dal 2011, per l'attribuzione del nesso di causalità delle AEFI (*adverse event following immunisation*) da vaccini è stato utilizzato l'algoritmo appositamente ideato dall'OMS a tale scopo (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf>). Sorprendentemente, l'11% delle segnalazioni ha ricevuto il nesso di causalità più alto ("certa"; vs 3% del 2011), e ciò potrebbe spiegarsi con una maggiore precisione nella segnalazione ma anche con una più appropriata applicazione degli algoritmi. La maggior parte dei nessi di causalità ricade nella categoria "probabile" e "possibile".

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

Relazione causale secondo OMS/Naranjo	Segnalazioni	%
Certa*	227	11
Molto probabile	27	1
Probabile	941	47
Possibile	789	40
Totale	1984	

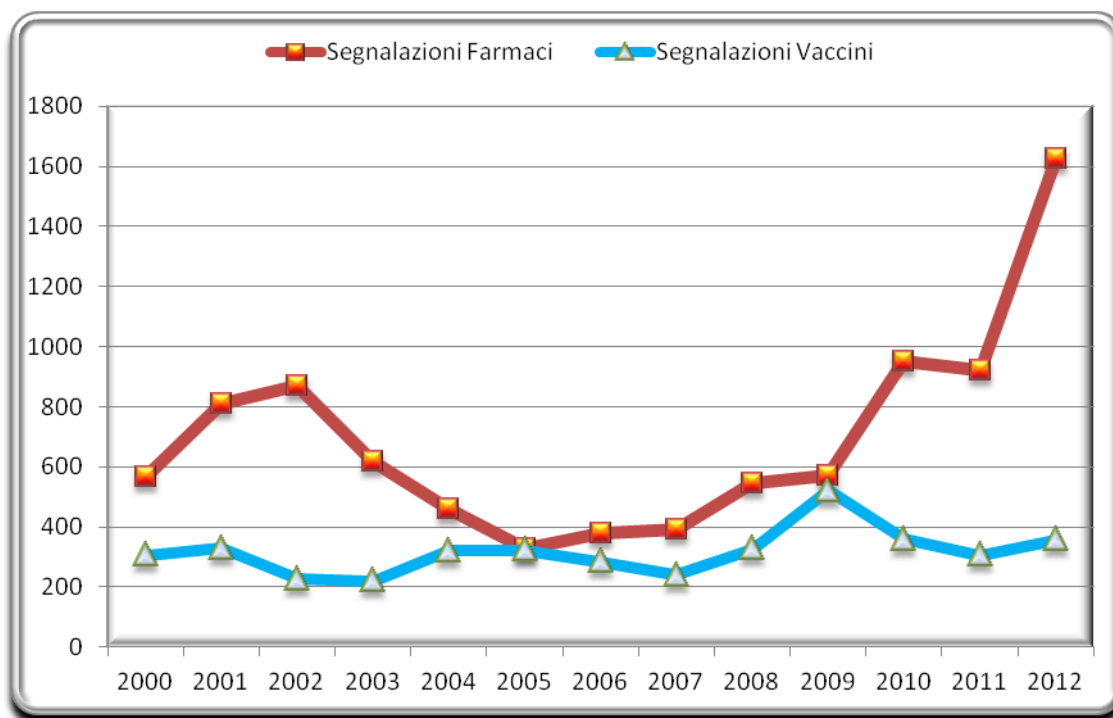
* La relazione causale certa riguarda segnalazioni da vaccini, il cui nesso di causalità è attribuito utilizzando l'algoritmo adottato dall'OMS per i vaccini.

Segnalazioni da vaccini

Nel 2012, sono pervenute 356 schede di segnalazione di AEFI da vaccini (vs 305 nel 2011), costituendo così il 17,9% del totale delle segnalazioni (rispetto al 25% del 2011). Il dato va letto nell'ottica corretta poiché, sebbene sia aumentato il numero assoluto di segnalazioni rispetto all'anno precedente, la sua percentuale risulta marcatamente ridotta per il forte aumento delle segnalazioni di ADR da farmaci.

La Figura 5 mostra l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2000 al 2012. Dopo alcuni anni di andamento erratico del numero di segnalazioni da vaccini, sia per la periodica eco delle campagne vaccinali antiinfluenzali sia per la novità della campagna vaccinale anti-papilloma virus, questo valore sembra essersi stabilizzato tra le 300 e le 400 segnalazioni per anno. Da sottolineare infine che, presso l'AIFA, è stato istituito un GdL appositamente pensato per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini con annessa analisi dei segnali specifica e che probabilmente produrrà i suoi effetti nei prossimi anni.

Figura 5. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2000-2012



Nella Tabella 6 sono riportati i vaccini più segnalati con le relative percentuali delle segnalazioni gravi. Ai primi 3 posti troviamo il vaccino esavalente (91 segnalazioni di cui 24 gravi), il vaccino pneumococcico polisaccaridico 13valente (85 segnalazioni, di cui 23 gravi) e

il vaccino difterico/pertossico/poliomielitico/tetanico (80 segnalazioni, di cui 4 gravi). Con le dovute eccezioni, per i vaccini si tratta molto spesso di AEFI note e non gravi, quali reazioni locali relative al sito di somministrazione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (orticaria, esantema). Solo in pochi casi le AEFI sono gravi (es. AEFI a carico del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive), di cui 2 a esito letale nel 2012 da vaccino antiinfluenzale già descritte nel paragrafo precedente.

Tabella 6. Vaccini con maggior numero di segnalazioni nel 2012

Vaccino	Segnalazioni	Gravi	% gravi
Vaccino difterico/epatitico b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomielitico inattivato/tetanico	91	24	26
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	85	23	27
Vaccino difterico/pertossico/poliomielitico/tetanico	80	4	5
Vaccino difterico adsorbito/tetanico adsorbito	41	2	5
Vaccino morbillo/parotite/rosolia	40	9	23
Vaccino meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	35	15	43
Vaccino papillomavirus umano (tipi umani 16, 18)	34	2	6
Vaccino difterico adsorbito/pertossico adsorbito/tetanico adsorbito	17	5	29
Vaccino influenzale inattivato	10	2	20
Vaccino influenzale virus frammentato	8	2	25

Segnalazioni da farmaci

Il farmaco con il maggior numero di segnalazioni nel corso del 2012 è stato il clopidogrel (prodotto dalla aziende farmaceutiche Dr Reddy's e Mylan in larga parte) con 87 segnalazioni, di cui 16 gravi (18%). Questo dato andrebbe approfondito a livello nazionale per capire se si è più inclini a segnalare le ADR per i medicinali equivalenti perché si ha meno fiducia oppure se effettivamente esistono problemi di efficacia e sicurezza con alcuni di questi farmaci. Al secondo posto si conferma il mezzo di contrasto iomeprolo con 58 segnalazioni di cui 9 gravi (15%). Segue la lenalidomide con 56 segnalazioni di cui 7 gravi (13%). L'alto numero di segnalazioni da lenalidomide, che è un farmaco indicato per il trattamento di seconda linea del mieloma multiplo e per il quale ci si attenderebbe un minor numero di segnalazioni rispetto a molecole di più largo consumo, è in parte attribuibile alla sua presenza tra i farmaci con registro di monitoraggio AIFA. Per la lenalidomide, nel corso del 2012 e degli ultimi mesi ci sono stati degli avvisi di sicurezza da parte di agenzie regolatorie internazionali (FDA e MHRA in particolare) sul rischio di sviluppare nuove forme tumorali primarie (leucemia mielogena acuta, sindrome mielodisplastica, linfoma di Hodgkin) a seguito del trattamento con

il farmaco (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm302939.htm> e Drug Safety Update, May 2013). Altro farmaco con numero elevato di segnalazioni è l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, con 49 segnalazioni di cui oltre la metà gravi (26, pari al 53%), dato che non stupisce considerando che per un farmaco noto da tempo è più radicata e diffusa la convinzione di dover segnalare preferenzialmente le ADR gravi. Seguono, infine, molti farmaci antitumorali e anche farmaci di uso comune come antiinfiammatori, antipiretici e antibiotici.

Nella Tabella 7 sono elencati i farmaci con il maggior numero di segnalazioni e le corrispondenti percentuali di segnalazioni gravi, mentre la Tabella 8 riporta le ADR dei farmaci più segnalati .

Tabella 7. Farmaci con maggior numero di segnalazioni nel 2012

Farmaco	Segnalazioni	Gravi	% gravi
Clopidogrel	87	16	18
lomeprolo	58	9	16
Lenalidomide*	56	7	13
Amoxicillina/potassio clavulanato	49	26	53
Anastrozolo	48	2	4
Oxaliplatino	43	11	26
Sorafenib*	36	6	17
Paclitaxel	33	12	36
Ketoprofene	30	13	43
Fluorouracile	29	2	7
Carboplatino	28	8	29
Iodixanolo	28	2	7
Amoxicillina	27	14	52
Bevacizumab*	25	10	40
Levofloxacina	25	14	56
Warfarin	25	15	60
Gemcitabina	24	3	13
Acido acetilsalicilico	21	12	57
Tramadolo	19	12	63
Infliximab	18	6	33
Sodio	18	3	17
Ibuprofene	17	11	65
Paracetamolo/codeina	17	8	47
Diclofenac	16	11	69
Docetaxel	16	5	31
Etanercept	15	8	53
Capecitabina	14	0	0
Iobitridolo	14	4	29
Cisplatino	13	1	8
Ioversolo	13	2	15
Paracetamolo	13	4	31
Sunitinib*	13	7	54
Lorazepam	12	12	100
Tocilizumab*	12	2	17
Allopurinolo	11	5	45
Ramipril	11	5	45
Risperidone	11	5	45
Rivastigmina	11	1	9
Ceftriaxone	10	5	50
Ciprofloxacina	10	4	40
Quetiapina	10	7	70
Vinorelbina	10	4	40

* Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA (con Registro)

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

Principio attivo	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Clopidogrel	Agranulocitosi, alterazione del colore della cute, anemia, angina pectoris, appetito ridotto, arresto cardiaco, asma, cefalea, conati di vomito, dermatite, dermatite allergica, diarrea, dispepsia, dispnea, dolore, dolore addominale, dolore addominale supesuperiore, vertigine, tumefazione del viso, trombosi in sede di impianto, trombosi di dispositivo, trombocitopenia, tachicardia, stomatite, stenosi della arteria carotide, stato confusionale, spasmi muscolari, sopraslivellamento del segmento st dell'elettrocardiogramma
lomeprolo	Affaticamento, angioedema, bradicardia, broncospasmo, cefalea, diarrea, dispnea, dolore oculare, edema, edema del palato, edema della laringe, edema delle labbra, eritema, eruzione cutanea generalizzata, formicolio, ipersensibilità, ipoestesia orale, ipotensione, vomito, vasocostrizione, tremore, tosse, tachicardia, starnuto, saturazione di ossigeno diminuita, rossore, rinite, reazione della cute, reazione a mezzo di contrasto, prurito generalizzato, prurito del labbro, prurito alla lingua, prurito, pressione arte
Lenalidomide	Affaticamento, alterazione dell'attenzione, anemia, astenia, cancro della mammella, conta delle piastrine diminuita, costipazione, creatinina ematica aumentata, danno renale, dermatite, diarrea, disestesia, emoglobina ridotta, eritema, esantema pustoloso, trombosi venosa profonda, trombocitopenia, stato confusionale, spasmi muscolari, sindrome hellp, polmonite, parestesia, pancitopenia, neutropenia, nausea, mieloma plasmacellulare, leucopenia, lacrimazione aumentata, insufficienza renale acuta
Amoxicillina/potassio clavulanato	Alterazione del colore della lingua, angioedema, astenia, bocca secca, capogiro, diarrea, disfagia, dispnea, dolore addominale, dolore addominale superiore, edema, edema della faccia, edema della laringe, edema delle labbra, edema delle palpebre, vomito, vescicola, vertigine, tumefazione del viso, stomatite, sincope, rossore, reazione anafilattoide, prurito generalizzato, prurito, pre-sincope, piressia, pallore, orticaria, nausea, malessere, ipotensione, ipoestesia orale, ipersensibilità a farmaci
Anastrozolo	Alopecia, alterazione dell'attenzione, artralgia, astenia, aumento di volume mammario, blocco articolare, bocca secca, cefalea, congiuntivite, diarrea, disfagia, dito a scatto, dolore, dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore agli arti, vomito, vescicola, vertigine, vampata di calore, tumefazione, tenosinovite, stato confusionale, spasmi muscolari, secchezza vulvovaginale, ritenzione di liquidi, rigidità muscoloscheletrica, rigidità articolare, riduzione del livello di coscienza
Oxaliplatino	Agitazione, anemia, apnea, appetito ridotto, astenia, broncospasmo, compromissione della visione, conta delle piastrine, conta delle piastrine diminuita, diarrea, disfonia, dispnea, dolore, ematuria, epistassi, eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, vomito, trombosi di dispositivo, trombocitopenia, tremore, tensione della gola, tachicardia sinusale, stomatite, singhiozzi, sindrome di evans, sepsi, sensazione di corpo estraneo, saturazione di ossigeno diminuita, sanguinamento gengivale, sanguinamento
Sorafenib	Apatia, astenia, bilirubina ematica aumentata, candidiasi, conta delle piastrine diminuita, dermatite, dermatite acneiforme, diarrea,

Principio attivo	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
	disorientamento, disturbo cognitivo, dolore addominale, encefalopatia epatica, eritema, esantema eritematoso, vasculite leucocitoclastica, vasculite, transaminasi aumentate, tossicità della cute, stomatite, sonnolenza, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, rossore, prurito, peso diminuito, patologia delle labbra, ittero, insufficienza cardiaca
Paclitaxel	Anemia, astenia, broncospasmo, capogiro, cianosi, colecistite, diarrea, dispnea, dolore mammario, embolia, eruzione cutanea, fastidio addominale, incontinenza urinaria, iperpiressia, ipersensibilità, ipersensibilità a farmaci, ipertensione, mialgia, vomito, tachipnea, stomatite, sibilo, sentire caldo, sensazione di soffocamento, scotoma scintillante, rossore, reazione anafilattica, pre-sincope, parestesia, neutropenia febbrile, neutropenia, neurotossicità, mialgia, ipertensione, ipersensibilità a farmaci
Ketoprofene	Anemia normocromica normocitica, angioedema, astenia, broncospasmo, conta delle piastrine diminuita, dermatite allergica, diarrea, dispnea, dispnea a riposo, dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore toracico, edema delle labbra, vomito, ulcera gastrica, tensione della gola, rossore, reazione di fotosensibilità, prurito generalizzato, prurito, orticaria, nausea, melena, ipotensione, ipersensibilità, iperemia, esofagite, eruzione cutanea generalizzata, eritema, emorragia gastrointestinale
Fluorouracile	Anemia, apnea, appetito ridotto, astenia, conta delle piastrine diminuita, diarrea, iperpiressia, leucopenia, nausea, neutropenia, neutropenia febbrile, ortopnea, sepsi, singhiozzi, stomatite, tossicità gastrointestinale, vomito
Carboplatino	Anemia, broncospasmo, dispnea, dolore, edema della faccia, edema della laringe, edema periferico, eritema, eruzione cutanea, ipersensibilità, ipotensione, neutropenia, neutropenia febbrile, orticaria, parestesia orale, prurito, rigidità muscoloscheletrica, trombocitopenia, tremore, sentire caldo, rossore
Iodixanolo	Angina pectoris, cefalea, colite ulcerativa, diarrea, dolore, dolore addominale, dolore toracico, eritema, nausea, orticaria, patologia della lingua, prurito, prurito generalizzato, reazione della cute, rossore, tosse, tumefazione, tumefazione del pene
Amoxicillina	Astenia, dermatite allergica, diarrea, disfagia, disfonia, dispnea, edema della faringe, edema della lingua, edema delle labbra, edema delle palpebre, edema generalizzato, emottisi, eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, esantema morbilliforme, vomito, tossicità ad agenti vari, tensione della gola, sincope, prurito generalizzato, prurito, parestesia orale, orticaria, ipotensione, ipersensibilità, iperpiressia, esantema pruriginoso
Bevacizumab	Angina instabile, cecità, creatinina ematica aumentata, crisi ipertensiva, dermatite bollosa, diarrea, disidratazione, edema della laringe, edema delle labbra, embolia polmonare e infarto polmonare, eritema, ipertensione, melena, neutropenia, vomito, trombosi venosa profonda, trombosi venosa, soprasslivellamento del segmento st-t dell'elettrocardiogramma, sincope, shock anafilattico, proteinuria, perforazione intestinale, parestesia orale, paralisi della lingua
Levofloxacin	Afasia, artralgia, astenia, disfagia, dispnea, disturbo di comportamento, dolore oculare, edema della faccia, edema della laringe, edema delle

Principio attivo	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
	labbra, edema delle palpebre, edema periferico, epilessia da piccolo male, epilessie, eritema, eritema genitale, vasculite emorragica, tendinite, tachicardia, spasmi muscolari, reazione anafilattica, psicosi acuta, prurito generalizzato, prurito, palpitazioni, orticaria, mialgia, malessere, ipotensione, ipersensibilità, eruzione da farmaci, eruzione cutanea generali
Warfarin	Amaurosi, anemia, aritmia, astenia, capogiro, coma, contusione, dermatite, diarrea, dispnea, dolore, ecchimosi, eczema, edema della lingua, ematoma, ematoma della lingua, ematoma della parete addominale, ematoma spontaneo, ematoma traumatico, vomito, vertigine posizionale, ulcera della cute, trombosi dell'arteria retinica, traumatismo al capo, sovradosaggio accidentale, sovradosaggio, sincope, sangue nelle urine, prurito, pre-sincope, melena, malessere, ipotensione, impetigine
Gemcitabina	Anemia, astenia, conta delle piastrine diminuita, dolore in sede di infusione, dolore in sede di instillazione, epistassi, infarto miocardico acuto, ipersensibilità, nausea, neutropenia, trombocitopenia, trombosi di dispositivo, vomito
Acido acetilsalicilico	Agitazione, anemia, angioedema, astenia, comportamento autolesionista, dispnea, dolore addominale superiore, edema, edema della faccia, edema delle labbra, edema delle palpebre, edema periorbitale, emorragia cerebrale, emorragia del retto, emorragia gastrica, ulcera esofagea, sopore, prurito generalizzato, prurito, perdita di coscienza, orticaria, melena, malessere, ipertensione, ipersensibilità a farmaci, eritema generalizzato, eritema della faringe, eritema, epistassi, enuresi, emorragia gastrointestinale
Tramadololo	Astenia, bradicardia, capogiro, debolezza muscolare, diarrea, disfagia, dispnea, distensione dell'addome, dolore addominale superiore, dolore toracico, edema allergico, edema della faccia, edema della lingua, epistassi, fibrillazione atriale, iperidrosi, vomito, vertigine posizionale, vertigine, tachicardia, sonnolenza, pre-sincope, parestesia orale, parestesia, palpitazioni, nausea, malessere, ipotensione, ipertensione
Infliximab	Angioedema, cancro papillifero della tiroide, conta delle piastrine diminuita, conta leucocitaria anormale, dermatite allergica, dermatite bollosa, disfonia, dispnea, dolore addominale superiore, epatite c acuta, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanee, vomito, vescicola, tubercolosi, tosse, tensione della gola, tachicardia, rossore, prurito, pre-sincope, parestesia, orticaria, medulloblastoma, malessere, linfoma a cellule b, ipersensibilità, eruzione cutanea generalizzata
Sodio	Abuso di farmaci, capogiro, cefalea, diarrea, dispnea, dolore addominale, dolore dorsale, dolore toracico, edema della faccia, eritema, flebite in sede di infusione, formicolio, iperemia, iperidrosi, mialgia, midriasi, miosi, nausea, orticaria, piresia
Ibuprofene	Abuso di farmaci, angioedema, appetito ridotto, cefalea, comportamento autolesionista, disfonia, dispnea, dolore addominale superiore, dolore orofaringeo, edema delle labbra, edema delle palpebre, emorragia del retto, eritema, gastrite emorragica, melena, vomito, tachicardia, sopore, rossore, reazione locale, prurito, pre-sincope
Paracetamolo/codeina	Allucinazione visiva, capogiro, cefalea, conati di vomito, dispnea, dolore addominale, dolore addominale superiore, edema, edema delle labbra, edema delle palpebre, epatite, eritema, iperidrosi, ipertransaminasemia,

Principio attivo	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
	lesione epatica indotta da farmaco, nausea, vomito, vertigine, traumatismo articolare, transaminasi aumentate, stato confusionale, sonnolenza, sincope, pre-sincope, palpitazioni, orticaria
Diclofenac	Anemia, astenia, broncospasmo, disfagia, dispepsia, dispnea, dissenteria, dolore addominale, dolore addominale superiore, edema della faccia, edema della lingua, edema delle labbra, edema delle palpebre, edema dell'epiglottide, emorragia del retto, vomito, ulcera esofagea, sopore, reazione della cute, prurito, perdita di coscienza, orticaria, nausea, morte, melena, iperemia congiuntivale, gastrite, eruzione cutanea generalizzata, eritema generalizzato
Docetaxel	Brividi, diarrea, dispnea, dolore dorsale, edema della laringe, edema generalizzato, embolia, eritema, fastidio al torace, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria acuta, ipersensibilità, ipotensione, nausea, neutropenia, rossore, vomito, tremore, tachicardia, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
Etanercept	Angioedema, astenia, carcinoma epatocellulare, edema della laringe, eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, farmaco inefficace, infezione delle vie respiratorie, insonnia, iperpiressia, ipotensione, linfadenopatia, neutropenia, peso diminuito, vescicola, uveite, shock settico, psoriasi, polineuropatia

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. Ancora per quest'anno si riporta una selezione di ADR gravi e inattese segnalate nella nostra regione nel 2012 suddivise per farmaci (Tabella 9a) e vaccini (Tabella 9b).

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

Principio attivo	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Acido acetilsalicilico	Agitazione, astenia, comportamento autolesionista, dispnea
Adalimumab	Carcinoma epatocellulare, encefalite, medulloblastoma, sclerosi laterale amiotrofica
Allopurinolo	Dispnea, impetigine, ostruzione della laringe
Alprazolam	Comportamento autolesionista, sopore, vomito
Amiodarone	Dolore, epatite acuta
Amoxicillina	Dermatite allergica, disfonia, emottisi
Amoxicillina/potassio clavulanato	Astenia, bocca secca, capogiro, disfagia, dispnea
Bevacizumab	Angina instabile, dermatite bollosa, edema della laringe, edema delle labbra, eritema
Bromazepam	Astenia, capogiro, sincope, sopore, vomito
Carbamazepina	Cadute a terra improvvise, malessere
Carboplatino	rigidità muscoloscheletrica
Ciprofloxacina	Epatite acuta
Citalopram	Capogiro, sopore
Clonazepam	Abuso di farmaci, capogiro, comportamento autolesionista, disturbo cognitivo, malessere, sincope, sopore, vomito
Clopidogrel	Alterazione del colore della cute, angina pectoris, appetito ridotto, arresto cardiaco, asma, dispnea
Diclofenac	Astenia, disfagia
Digossina	Appetito ridotto, bradiaritmia, bradicardia, dispnea, dolorabilità addominale, edema periferico, eritema, ipercreatininemia, mialgia, sopore
Docetaxel	Edema della laringe, edema generalizzato, insufficienza respiratoria acuta
Etanercept	Astenia, insonnia, linfadenopatia, peso diminuito
Everolimus	Affaticamento, infarto polmonare, versamento della pleura
Ibuprofene	Appetito ridotto, cefalea, comportamento autolesionista, disfonia, dispnea, dolore orofaringeo, melena
Infliximab	Cancro papillifero della tiroide, disfonia
Interferone alfa	Fenomeno di raynaud, ipocinesia, malessere
Iobitridolo	Afonia, ansia, rinite
Iomeprolo	Affaticamento, dolore oculare, ipoestesia orale
Ketoprofene	Dolore toracico
Lansoprazolo	Agitazione, astenia, dolore orofaringeo, enterite, ipersecrezione salivare
Lenalidomide	Alterazione dell'attenzione, cancro della mammella, dermatite, disestesia, emoglobina ridotta
Levofloxacina	Afasia, disfagia, dolore oculare, epilessia da piccolo male, epilessie, eritema genitale
Lorazepam	Bradifrenia, disartria, intervallo pq dell'elettrocardiogramma

Principio attivo	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
	prolungato, ipocinesia, miosi, sopore
Metformina	Capogiro, cefalea, colecistite, ipotensione
Metoclopramide	Sopore, stato confusionale
Oxaliplatino	Agitazione, apnea, appetito ridotto
Paclitaxel	Capogiro, cianosi, colecistite, dolore mammario, fastidio addominale, incontinenza urinaria
Paracetamolo	Bocca secca, dolore addominale superiore, formicolio, glossodinia, iperidrosi, ipoestesia, ipotensione
Paracetamolo/codeina	Allucinazione visiva, capogiro, cefalea, dispnea, iperidrosi
Propifenazone/butalbital/cafeina	Perdita di coscienza, schiuma alla bocca, sopore
Quetiapina	Abuso di farmaci, bradicardia, dolore toracico, edema della laringe, edema generalizzato, fatica respiratoria, insufficienza respiratoria
Ramipril	Linfadenite, linfadenopatia, lingua tumefatta
Risperidone	Comportamento autolesionista
Rituximab	Cancro della tiroide, glossite, tossicità midollare
Sertralina	Sopore, vertigine
Sorafenib	Apatia, candidiasi, disorientamento, disturbo cognitivo, encefalopatia epatica
Sunitinib	Colangite, epilessie, iperbilirubinemia, ipoacusia neurosensoriale
Tramadolo	Astenia, disfagia, distensione dell'addome, dolore addominale superiore, dolore toracico, epistassi, fibrillazione atriale
Trazodone	Intervallo pq dell'elettrocardiogramma, prolungato, linguaggio lento, miosi, sopore
Vinorelbina	Embolia
Warfarin	Amaurosi, aritmia, coma
Zolpidem	Comportamento autolesionista, incontinenza fecale, sopore, tachicardia

Tabella 9b. Dettaglio delle AEFI gravi e inattese da vaccini maggiormente segnalati

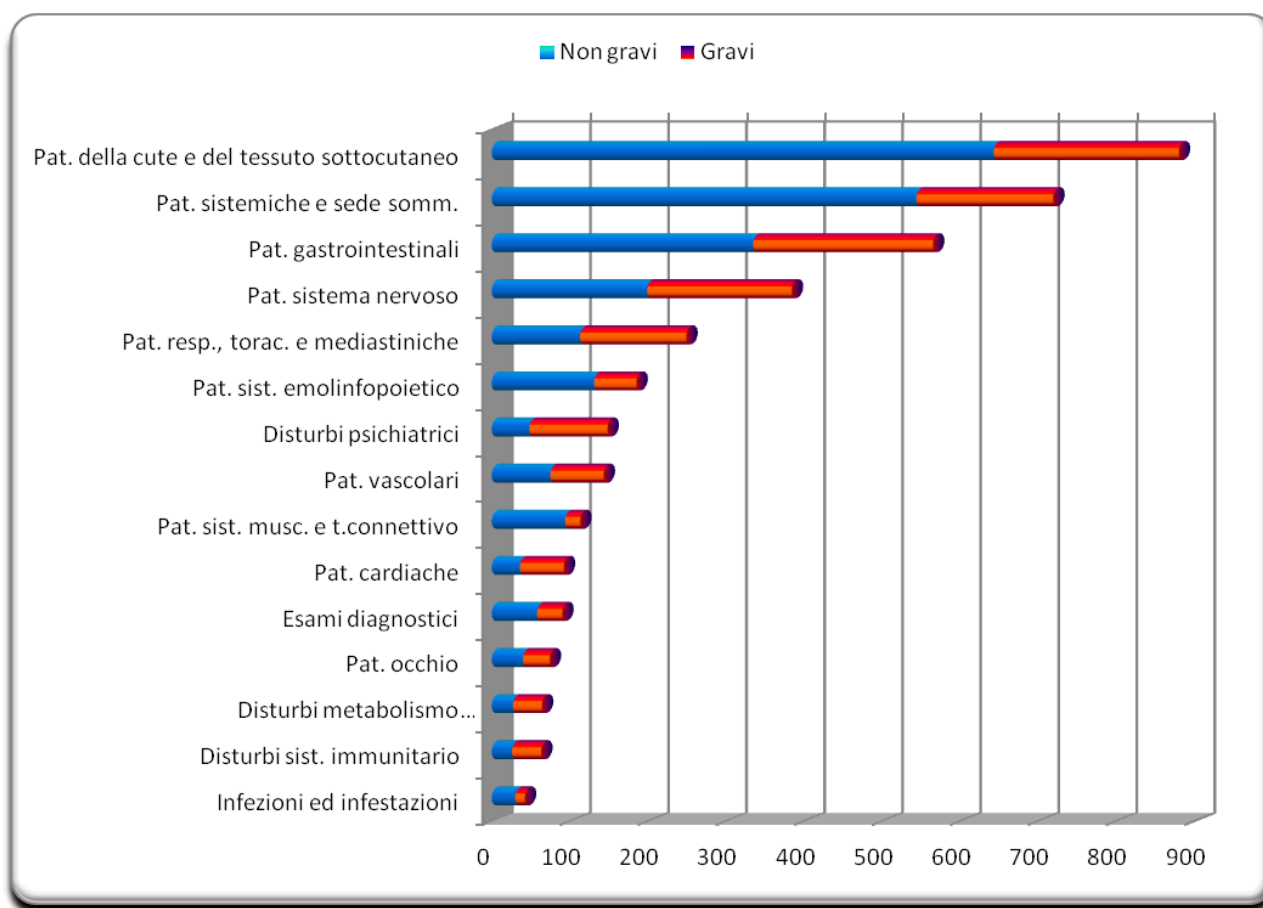
Vaccino	AEFI (secondo terminologia MedDRA)
Vaccino difterico/epatitico b ricombinante/haemofilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico	Bradycardia, crisi epilettiche parziali, generalizzata, fontanella sporgente
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	Asma, bradycardia, crisi epilettiche parziali, fontanella sporgente
Vaccino meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	Anemia emolitica, bradycardia, congiuntivite, dolore agli arti, meningismo, meningite
Vaccino morbillo/parotite/rosolia	Anemia emolitica, cianosi, ipotonia, neutropenia, orticaria, paralisi dello sguardo, perdita di coscienza, petecchie
Vaccino epatitico a	Bradycardia, demielinizzazione, malattia di Kawasaki
Vaccino difterico adsorbito/pertossico adsorbito/tetanico adsorbito	Perdita di coscienza, sudore freddo
Vaccino difterico/pertossico/poliomelitico/tetanico	Celluliti, tachycardia
Vaccino influenzale virione split inattivato	Coma, diarrea, disidratazione, dispnea, dolore toracico, patologia muscoloscheletrica, perdita di coscienza, radicolopatia
Vaccino difterico adsorbito/tetanico adsorbito	Anemia emolitica, astenia, dolore addominale superiore
Vaccino influenzale inattivato	Emorragia cerebrale, miosite, rigidità muscolare
Vaccino epatite b da dna ricombinante	Iperammoniemia, iperlattacemia
Vaccino pneumococcico	Miosite, rigidità muscolare
Vaccino poliomiolitico inattivato	Astenia, dolore agli arti, nausea, vomito

Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la terminologia MedDRA

La Figura 6 mostra le ADR gravi e non gravi suddivise in base alla classificazione organo/sistema (*System Organ Class, SOC*) del MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Al primo posto troviamo le ADR riconducibili al SOC “patologie della cute e dal tessuto sottocutaneo” con il 27% di casi gravi, a seguire i SOC delle “patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione” (24% gravi) e delle “patologie gastrointestinali” con il 41% di ADR gravi.

Figura 6. ADR gravi e non gravi suddivise per classe organo/sistema.



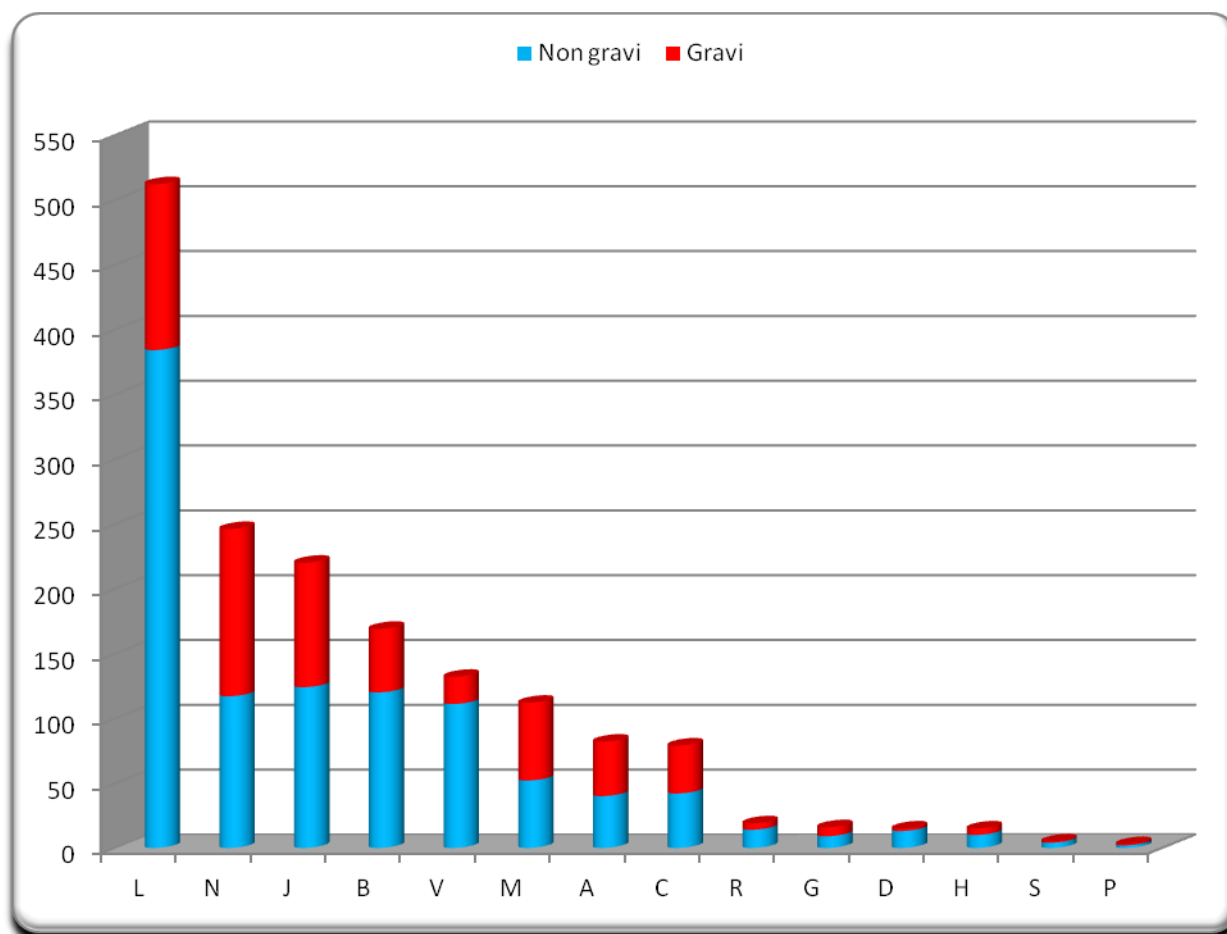
Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC (Figura 7)

Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (Figura 8). La somma è superiore al numero di schede per la possibile presenza di più farmaci sospetti in ciascuna scheda.

Il maggior numero di segnalazioni ha coinvolto farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L; 512 segnalazioni, 25% gravi), i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (ATC N; 246 segnalazioni, 52% gravi) e gli antimicrobici per uso sistemico (ATC J; 220 segnalazioni, 44% gravi).

I principi attivi dei gruppi ATC N, M, A e C si sono rivelati quelli più frequentemente associati a reazioni avverse gravi, con valori pari a 54% e 51% (per M e A), rispettivamente.

Figura 7. Farmaci sospetti e gravità della reazione avversa raggruppati in base al primo livello della classificazione ATC.



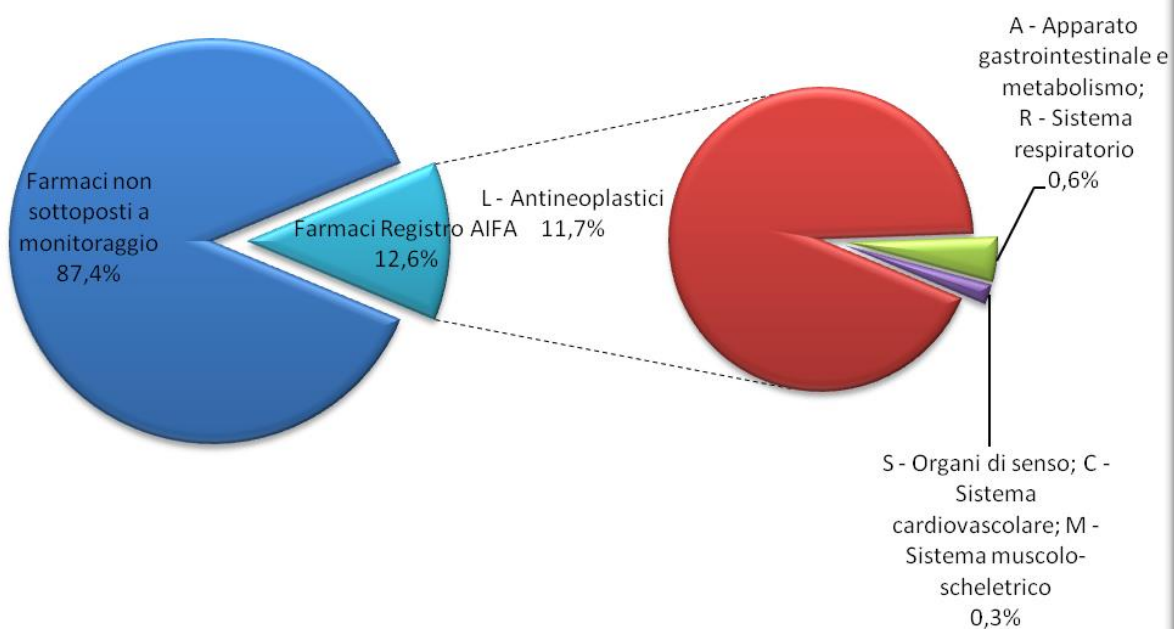
Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA (Figura 8)

I registri di monitoraggio (<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>) sono strumenti introdotti dall'AIFA con l'obiettivo di verificare l'uso appropriato di nuovi farmaci e governare i meccanismi di rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale (*cost sharing, risk sharing, payment by results*).

Per questi farmaci sottoposti a monitoraggio, i medici, oltre ad inserire nella piattaforma del Registro le reazioni avverse che si sono verificate in corso di terapia, devono anche inviare al RAFV della struttura di appartenenza la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa compilando e stampando il modello di scheda disponibile nel Registro *online* affinché il RAFV possa procedere con il suo inserimento nella RNF.

Nella Figura 8 i farmaci sospetti indicati nelle schede di segnalazione sono suddivisi in base alla loro appartenenza o meno a un Registro di monitoraggio AIFA. Rispetto al totale dei farmaci sospetti segnalati, il numero di farmaci sottoposti a Registro nel 2012 corrispondeva al 13% circa (233 farmaci su 1622), rappresentati in particolare da antineoplastici (ATC L) e farmaci orfani del gruppo ATC A.

**Figura 8. Farmaci sospetti sottoposti, o non sottoposti,
a Registro di monitoraggio AIFA**



Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale

Con la nuova normativa europea, è stato introdotto il monitoraggio addizionale per alcuni farmaci contenuti in un apposito elenco periodicamente aggiornato dall'EMA (articolo 23 del regolamento CE n. 1235/2010) e riguardante medicinali che contengono nuove sostanze attive, farmaci biologici e biosimilari, quelli la cui autorizzazione è stata subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali e quelli soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC. Tale elenco è disponibile al link <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/medicinali-sottoposti-monitoraggio-addizionale>. Questi medicinali sono individuabili dalla presenza di un piccolo triangolo nero posto sugli stampati. Il monitoraggio addizionale ha sostituito il monitoraggio intensivo entrato in vigore con decreto ministeriale del 21 novembre 2003 (istituito ai sensi del D.Lgs n. 95/2003) e abrogato con determina AIFA n. 71 del 23 gennaio 2013. Il primo elenco del monitoraggio addizionale è stato pubblicato dall'EMA nell'aprile di quest'anno, per cui con l'elaborazione dei dati relativi alla segnalazione spontanea nel 2013 potremo osservare gli effetti di questa nuova iniziativa europea. Si ricorda che, per quanto riguarda la segnalazione di reazioni avverse a vaccini e farmaci biologici, è necessario riportare il numero di lotto.

ANALISI DEI SEGNALI AIFA

Nel corso del 2012, presso l'AIFA, si sono tenuti due incontri del GdL sulla Farmacovigilanza e, tra le altre cose, è stata eseguita l'analisi dei segnali e l'attribuzione ai centri regionali degli approfondimenti selezionati. Al CRFV dell'Emilia Romagna sono stati affidati gli approfondimenti relativi all'associazione dronedarone e insufficienza renale acuta e progestinici e parestesia. Di seguito si riporta il testo dell'approfondimento relativo al dronedarone. Per il testo di tutti gli altri segnali si rimanda alla pagina *ad hoc* del sito AIFA all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-dei-segnali>. Un ulteriore approfondimento dell'associazione dronedarone e insufficienza renale è stato pubblicato sul numero 74 (Gennaio 2013) della rivista Focus Farmacovigilanza (www.farmacovigilanza.eu).

La metodologia statistica utilizzata per l'analisi delle segnalazioni spontanee presenti nel database prevede il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (*Proportional Reporting Ratio*. PRR) per arrivare a una valutazione statistica del rischio. In particolare, attraverso l'impiego di tabelle 2 x 2, la proporzione di una data ADR del farmaco di interesse è confrontata con l'analoga proporzione della stessa ADR segnalata per tutti gli altri farmaci; la significatività viene calcolata attraverso l'intervallo di confidenza al 95%. Il GdL ha stabilito che ci sia l'automatica generazione di un segnale se sono soddisfatti i seguenti criteri: numero totale di casi ≥ 2 , valore di PRR ≥ 3 , valore inferiore dell'intervallo di confidenza 95% ≥ 1 . Qualora l'ADR sia un evento che si

verifica con frequenza rara nella popolazione, anche un piccolo numero di casi associati con un singolo farmaco (ad esempio tre casi) può essere considerato un segnale di allarme.

Dronedarone e insufficienza renale

Introduzione

Il dronedarone è un antiaritmico di classe III indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente¹. Esso è un derivato dell'amiodarone, dal quale differisce per l'assenza del gruppo iodato e l'aggiunta di un gruppo metil solfonico che ne diminuisce la lipofilia, in modo tale da ridurre l'accumulo nei tessuti e minimizzarne gli effetti avversi. Dalla commercializzazione, il dronedarone è stato associato a diversi problemi di sicurezza (epatica, cardiovascolare e polmonare), ma ad oggi l'IRA non è una reazione avversa presente nel suo RCP, che si limita a prevedere l'aumento della creatinina come unica patologia a carico dei reni.

I dati della segnalazione

Al 31 dicembre 2011, il database della RNF conteneva 124.069 schede di segnalazione, 55 delle quali indicavano il dronedarone come farmaco sospetto. Di queste, 4 casi riguardavano eventi di insufficienza renale acuta (IRA), 2 casi di insufficienza renale (IR) e 3 casi di incremento ematico della creatinina. L'età dei pazienti era compresa tra 61 e 84 anni e nella maggior parte dei casi la reazione avversa si è manifestata entro 13 giorni (intervallo 6 giorni – 2 mesi) dall'inizio della terapia. Le ADR erano classificate come gravi in 4 casi e, fatta eccezione per un caso, tutte le segnalazioni di IRA hanno richiesto l'ospedalizzazione o un suo prolungamento. In 7 casi, il dronedarone era l'unico farmaco sospetto mentre solo in un caso non erano riportati farmaci concomitanti. Per tutte le segnalazioni, eccetto una, è stato riportato il miglioramento alla sospensione della terapia.

Altre fonti di informazioni

I risultati dello studio PALLAS², prematuramente interrotto a un anno dalla commercializzazione del dronedarone a causa del maggior numero di ADR cardiovascolari tra i trattati con il dronedarone rispetto al placebo, avevano evidenziato una maggiore frequenza di ADR renali, incluso il danno renale grave nel braccio di trattamento con dronedarone. Per questo, la Commissione europea, terminata la procedura³ di riesame del rapporto rischio/beneficio del dronedarone condotta a seguito dei risultati sia dello studio PALLAS sia di altri dati di sicurezza critici, ha aggiornato l'RCP del farmaco inserendo il paragrafo "Gestione dell'aumento della creatininemia" con il quale raccomanda di misurare i valori di creatinina plasmatica prima e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia con dronedarone, fino a prendere in considerazione l'esecuzione di ulteriori indagini e l'interruzione del trattamento qualora la creatinina sierica continui ad aumentare. Secondo il rapporto dell'*Institute for Safe Medicine Practices*⁴, a novembre 2010 il database americano di segnalazione spontanea (MedWatch) conteneva quattro casi di IRA.

Perché accade

Uno studio condotto su soggetti sani ha mostrato che il dronedarone, analogamente all'amiodarone, determina un leggero incremento (10%-20%) della creatininemia⁵, attraverso l'inibizione parziale del trasporto tubulare della creatinina, non correlato a un declino della funzionalità renale. Tuttavia, ad oggi non è ancora chiaro l'esatto meccanismo che possa determinare un danno renale grave.

Commento

Le segnalazioni da dronedarone a carico del rene presenti nella RNF non sono trascurabili, tenuto conto del basso consumo di questo nuovo farmaco (0,1 DDD/1000 ab die, secondo il Rapporto nazionale Osmed 2011) e del fatto che si tratta di ADR provenienti dalla segnalazione spontanea, e in quanto tali gravate dal limite della sottosegnalazione. Inoltre, in tutti i casi eccetto uno, vi è stato un esito positivo alla sospensione della terapia, spesso con un ritorno dei valori della creatinina alla normalità, e il dronedarone è stato indicato come unico farmaco sospetto in quasi tutti i casi segnalati (7/9). Nonostante ciò, i pazienti coinvolti erano anziani e in politerapia, ed è possibile che qualche caso di IRA fosse collegato all'evoluzione naturale dei singoli casi piuttosto che a un danno causato dal dronedarone.

Come comportarsi

I clinici devono prestare attenzione per la comparsa di IRA in corso di terapia con dronedarone, effettuando una attenta valutazione dei soggetti a rischio di tale evento al momento della prima prescrizione e continuando a monitorare i livelli di creatinina almeno per i primi 2 mesi di terapia. Ciò risulterà fondamentale per poter distinguere gli aumenti della creatinina serica dovuti all'inibizione della secrezione tubulare di creatinina (nei quali si raggiunge il cosiddetto *plateau*) e casi di "reale" IR (nei quali i livelli serici di creatinina continuano ad aumentare)³.

Per saperne di più

1. Farmadati (2012) Multaq. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al., (2011) Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 365: 2268-2276.
3. European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for MULTAQ. Procedure EMEA/H/C/1043/A-20/005.

ANALISI DEI SEGNALI EMA

Con il regolamento UE 1235/2010 e la direttiva 2010/84/CE, è stato per la prima volta regolamentato a livello europeo l'utilizzo delle segnalazioni di sospetta reazione avversa provenienti dai paesi europei e presenti nella banca dati europea Eudravigilance ai fini della individuazione dei cosiddetti "segnali", ovvero identificazione di cambiamenti dei rischi e di nuovi rischi connessi all'uso dei farmaci. Anche la definizione ufficiale di segnale (un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti compresi, che lascia supporre l'esistenza di una nuova associazione potenzialmente causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o una serie di eventi collegati, avversi o benefici, ritenuta sufficientemente probabile da giustificare una verifica), così come la metodologia per l'identificazione ed il processo di gestione del segnale, sono stati definiti negli articoli successivi del regolamento e della nuova direttiva.

L'entrata in vigore della nuova normativa europea, dal luglio 2012, ha comportato l'immediata attivazione del processo di continua osservazione dei dati contenuti in Eudravigilance al fine di elaborare valutazioni qualitative dei segnali a livello europeo. Quindi, a partire dalla fine luglio 2012 le agenzie regolatorie nazionali (l'AIFA per l'Italia) hanno ricevuto la loro quota di dati (*electronic Reaction Monitoring Report - eRMR*) da sottoporre, entro un limite prefissato di alcuni giorni, a valutazioni osservazionali volte all'individuazione dei segnali. In virtù della consolidata rete di collaborazione tra l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA e i CRFV per le attività di farmacovigilanza nazionale, l'AIFA medesima ha ulteriormente suddiviso l'analisi dell'eRMR tra i CRFV, assegnando a ciascun centro l'osservazione dei dati relativi a uno o più gruppi ATC di primo livello e la conseguente elaborazione di valutazioni qualitative dei segnali. Con una e-mail del 23 luglio 2012, l'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA ha inviato il primo eRMR indicando in 10 giorni circa la scadenza per l'invio dei risultati delle valutazioni.

Al CRFV della Regione Emilia-Romagna, istituito nel 2008 presso il Servizio Politica del Farmaco con la partecipazione e collaborazione tecnico-scientifica del CReVIF (Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci dell'Università di Bologna), sono stati assegnati inizialmente i dati dei farmaci appartenenti ai gruppi ATC C (cardiovascolare) e G (genitourinario) e, in un secondo momento, il solo Gruppo ATC C.

Ad oggi, sono state eseguite 10 valutazioni mensili oltre numerosi approfondimenti richiesti dall'AIFA e inviati alla valutazione del PRAC dell'EMA. Tra i segnali emersi e inviati per l'approfondimento al PRAC si cita l'associazione tra nicardipina ed edema polmonare acuto di cui si riporta, a seguire, una sintesi. Tale segnale è attualmente all'attenzione del PRAC e non si conoscono ancora le decisioni europee in merito.

Nicardipina ed edema polmonare acuto

Dall'analisi del 7° eRMR è emerso un potenziale segnale di allarme riguardante la somministrazione di nicardipina associata a edema polmonare acuto. Dalla consultazione della banca dati Eudravigilance si è rilevato che ben 35 casi su 36 totali riguardano donne in gravidanza. In 8 segnalazioni la nicardipina è l'unico farmaco sospetto, e solo in due casi viene riportato il desametasone come farmaco concomitante.

Il sospetto è che si faccia un diffuso uso off-label del calcioantagonista come tocolitico, somministrato a pazienti con un rischio di parto pretermine (definito come ogni nascita che avvenga a un'età gestazionale precedente alla 37⁺⁰ settimana). Questo utilizzo (off-label) potrebbe essere legato anche al minor costo della terapia, se si pensa che per un trattamento standard di 48 ore, l'impiego dei calcio antagonisti (es. nifedipina), o della ritodrina, risulta decisamente inferiore rispetto a quello dell'atosiban (1).

In Europa i farmaci attualmente autorizzati per il trattamento del travaglio precoce sono la ritodrina, agonista selettivo dei recettori beta adrenergici β_2 , sviluppato per essere appositamente utilizzato come miorilassante uterino (2) e l'atosiban, farmaco di autorizzazione centralizzata, antagonista dei recettori dell'ossitocina umana. Quest'ultimo è un analogo peptidico dell'ormone prodotto a livello ipotalamico, e inibisce competitivamente l'interazione dell'ossitocina con il proprio recettore di membrana, con conseguente riduzione della frequenza delle contrazioni uterine e un prolungamento della gravidanza(2).

L'atosiban, da quanto riportato in scheda tecnica (3), è associato a eventi a carico del sistema respiratorio come dispnea e edema polmonare, in particolare se somministrato in associazione ad altri composti tocolitici (es. beta agonisti, calcio antagonisti) e/o in caso di gravidanza multipla. Resta comunque una valida alternativa alla ritodrina quando quest'ultima sia controindicata (es. ipertiroidismo, diabete mellito, cardiopatia ischemica) (4).

I calcio antagonisti sono un gruppo eterogeneo di farmaci che producono effetti sia a livello cardiovascolare che a livello della muscolatura liscia vasale con differenti affinità (5). Queste molecole sono autorizzate per la profilassi e la terapia dell'insufficienza coronarica, sia acuta che cronica (angina stabile, angina di Prinzmetal) e per la gestione dell'ipertensione arteriosa essenziale (6) di grado lieve e moderato (7). Non hanno in scheda tecnica l'indicazione per l'utilizzo come tocolitici, anche se nel campo dell'ostetricia e ginecologia hanno trovato sempre più spazio dati i loro effetti miorilassanti a carico delle cellule muscolari lisce del sistema genitourinario (5).

Va sottolineato che attualmente sono controindicati in gravidanza, come riportato nella scheda tecnica sia italiana (6) che inglese (7), e comunque il rischio di edema polmonare, anche acuto, non è noto. È invece segnalato il rischio di edemi agli arti inferiori (6,7).

Dalla consultazione della banca dati FDA-AERS emerge che l'edema polmonare acuto associato a nicardipina è al secondo posto tra gli eventi avversi più comunemente riportati (2,26%) per la

nicardipina medesima, e nella quasi totalità dei casi (99%) coinvolge pazienti di sesso femminile tra i 30 e i 39 anni di età alle quali è stato somministrato come tocolitico (8).

Le linee guida della *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* indicano che le donne con maggiori probabilità di trarre beneficio dall'uso di un farmaco tocolitico sono quelle che si trovano in una situazione di travaglio molto precoce, quelle che necessitano di un trasferimento in un ospedale in grado di fornire una terapia intensiva neonatale e quelle che non hanno ancora completato un ciclo completo di corticosteroidi (1). Per quanto concerne la *safety*, sottolineano inoltre, che l'utilizzo di beta agonisti è legato a una più alta frequenza di effetti avversi a carico della madre, e perciò sarebbe opportuno impiegare delle valide alternative come, ad oggi, risulta essere l'atosiban (1).

Bibliografia

1. Tocolysis for Women in Preterm Labour; Green-top Guideline No. 1b (February 2011)
2. Le basi farmacologiche della terapia; Goodman & Gilman XI ed..
3. SPC Tractocile®(atosiban) -
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000253/WC500040495.pdf).
4. Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Miolene® cpr (FARMADATI®).
5. Use and Safety of calcium channel blockers in Obsterics, Current Medicinal Chemistry, 2009, 16, 3330-3340.
6. Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Bionicard® cps (nicardipina) -FARMADATI®.
7. SPC Cardene® cps (nicardipina)
(<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/5885/SPC/Cardene+20+and+30mg/>).
8. <http://www.drugcite.com/?q=nicardipine>

CONCLUSIONI

Il 2012 ha rappresentato un anno di svolta importante per la farmacovigilanza regionale, con il notevole incremento del numero e della qualità delle segnalazioni di sospette ADR. Gran parte di queste segnalazioni è sicuramente frutto dei progetti di farmacovigilanza attiva intrapresi in Regione negli anni passati e i cui effetti iniziano a manifestarsi. È pertanto lecito attendersi che alla fine di tali progetti si osserverà un riassetto del numero delle segnalazioni con l'auspicio però che i nuovi segnalatori coinvolti nei vari progetti continuino a segnalare, consapevoli dell'importanza di tale monitoraggio.

Resta molto da fare per il reclutamento di altri professionisti sanitari (farmacisti convenzionati e infermieri), sui quali si faceva grande affidamento e su cui si era investito con iniziative specifiche di formazione e sensibilizzazione. Le esperienze di altri paesi del mondo hanno dimostrato che infermieri e farmacisti sono cruciali nei sistemi di farmacovigilanza più evoluti. In merito agli infermieri, da alcuni anni la farmacovigilanza è divenuta materia di insegnamento ai corsi universitari e solo il tempo dirà se ciò sia stato utile.

La frontiera successiva deve essere il coinvolgimento dei cittadini/pazienti anche in ottemperanza delle nuove norme comunitarie.

Il CRFV dell' Emilia Romagna continua con le sue iniziative di formazione e informazione (tra cui il bollettino "Pillole di Sicurezza") e partecipa attivamente ai lavori dell'AIFA, alla redazione del bollettino indipendente Focus Farmacovigilanza e al monitoraggio dei segnali EMA sui dati Eudravigilance.

Si rimane in attesa del recepimento definitivo delle nuove norme comunitarie per applicarle nella loro interezza con l'unico obiettivo di migliorare la sicurezza dei farmaci nell'interesse primario della salute dei cittadini.

LINK UTILI

CReVIF – Centro Regionale di Valutazioni e Informazione sui Farmaci: <http://www.crevif.it/>

Salut-ER – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:
http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/farmacovigilanza.htm

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco – La Farmacovigilanza
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-farmacovigilanza>

e-Farmacovigilanza.it: www.e-farmacovigilanza.it

Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net

Farmacovigilanza.org: www.farmacovigilanza.org

Farmacovigilanza.eu: www.farmacovigilanza.eu

EMA - The European Medicines Agency - Pharmacovigilance

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000190.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002d89cb01ac058002d89c

FDA Drug Safety Newsletter:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm>

DrugCite: www.drugcite.com

Enter the name of a specific drug to see its side effects as reported to the FDA.

Food and Drug Administration USA: www.fda.gov

NHS - Clinical Knowledge Summary – Safe practical clinical answer: <http://www.cks.nhs.uk/home>

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin: www.australianprescriber.com

MHRA Drug safety update:

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>

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

