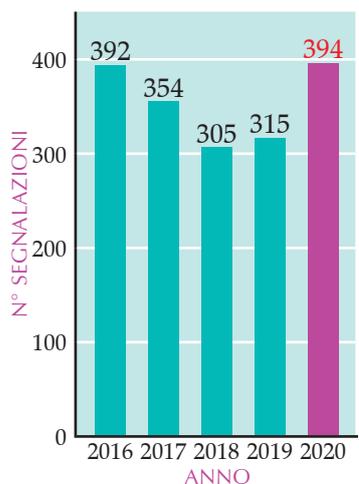


Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**  
Farmacista Responsabile  
Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

# Sospette ADRs registrate presso ASST Papa Giovanni XXIII

—Testo di *Monia M.B. Lorini*

## Numero delle segnalazioni



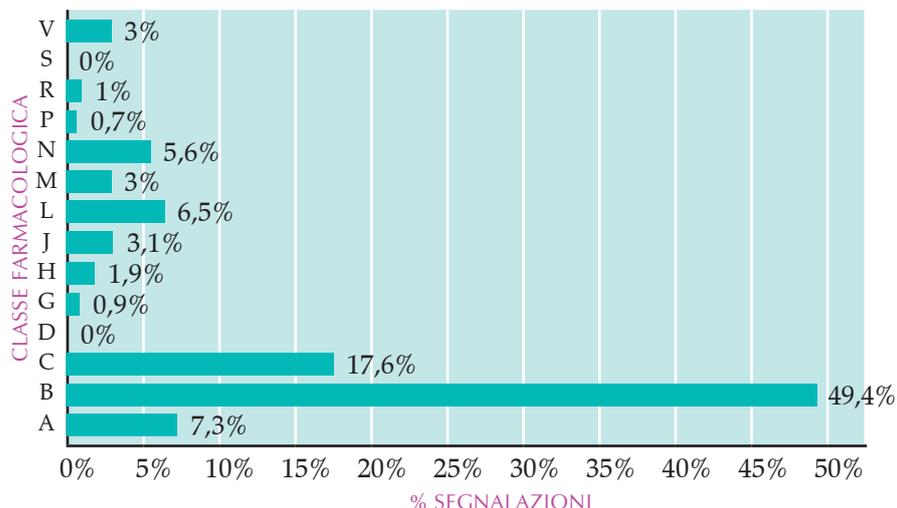
IN ALTO  
ASST Papa Giovanni XXIII:  
andamento delle segnalazioni  
spontanee registrate  
dal 2016 al 2020.

Il 2020 è stato l'anno in cui la pandemia, causata dal nuovo Coronavirus, ha influenzato la vita e l'attività lavorativa di ciascuno di noi. Non è stato un anno facile, abbiamo dovuto rivedere le priorità, aggiustare il tiro ed andare avanti. Eppure, l'attività di farmacovigilanza ha avuto un ruolo importante sia inizialmente che oggi, essendo impegnata nella sorveglianza attiva dei vaccini destinati alla prevenzione del CoVid-19. È obiettivo fondamentale della farmacovigilanza l'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, con il fine di assicurarne costantemente un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. All'ASST Papa Giovanni XXIII, durante lo scorso anno, sono pervenute al Responsabile di Farmacovigilanza 394 segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco, che hanno riguardato prevalentemente farmaci utilizzati nell'ambito della pratica clinica e solo in una percentuale più ridotta quelli utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da CoVid-19. È ormai prassi comune ricevere la segnalazione attraverso la compilazione online della scheda accedendo direttamente al sito [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it). Questa modalità presenta numerosi vantaggi rispetto alla compilazione della scheda cartacea: permette infatti di minimizzare errori nella compilazione e nella trascrizione, ma anche di mantenere traccia dell'intero percorso e consente di poter disporre di un archivio informatizzato delle segnalazioni.

## Analisi dei farmaci sospetti: gravità e nesso di causalità

Il gruppo dei farmaci maggiormente coinvolti nelle segnalazioni, raggruppati secondo la classificazione Anatomico Terapeutica Chimica - ATC<sup>(1)</sup>, è quello del gruppo B, ossia dei farmaci utilizzati per le patologie del sangue e di organi ematopoietici. Nello specifico il 70% è rappresentato dai farmaci anti-trombotici antagonisti della vitamina K (**Warfarin** e **Acenocumarolo**) mentre per il 24% dagli agenti anti-trombotici inibitori diretti del fattore Xa della

coagulazione (**Rivaroxaban**, **Apixaban** e **Dagabixan**). Seguono i farmaci del sistema cardiovascolare (gruppo C) e i farmaci del gruppo A, ossia dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, tra quali ritroviamo anche gli antidiabetici. Si rimanda alla tabella sottostante in cui viene dettagliata la distribuzione delle sospette ADRs secondo la classificazione ATC, e alla tabella in alto a pag.9 in cui sono riportati i principali principi attivi "sospetti" di aver indotto una Reazione Avversa.



In base agli eventi che generano, le segnalazioni di sospette Reazioni Avverse vengono classificate come "gravi" oppure "non gravi". Nel corso del 2020, il 60,4% hanno riguardato eventi "non gravi" (es. nel caso di variazione dell' INR, ematomi, ematuria, eruzione cutanea etc.), mentre per la rimanente percentuale la Reazione Avversa riguardava sintomi "gravi" che hanno portato a:

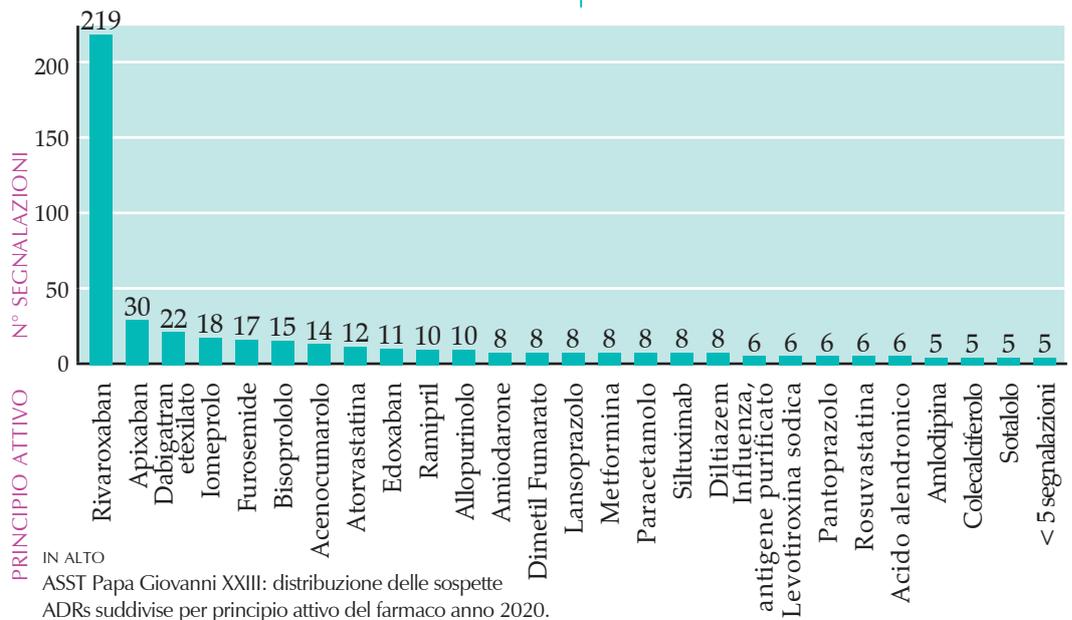
- ospedalizzazione o a un prolungamento dell'ospedalizzazione del paziente

A SINISTRA  
ASST Papa Giovanni XXIII:  
distribuzione delle sospette ADRs suddivise per  
classe farmacologica (ATC) anno 2020.

(27,5%);  
 ■ Altra condizione clinica grave (62.7%);  
 ■ Pericolo di vita del paziente (3.9%);  
 ■ Decesso (5.9%).

Facendo un confronto con l'anno precedente il 2020 si è sicuramente caratterizzato per un aumento percentuale della segnalazione di **decessi**

(5.9%). Tuttavia è d'obbligo precisare e ricordare che tale fatale evento ha coinvolto esclusivamente pazienti con grave sintomatologia polmonare e multiorgano, conseguente all'infezione da virus SARS-CoV-2 (polmonite, grave insufficienza polmonare etc.), trattati nell'ambito dell'uso compassionevole<sup>(2)</sup>. Correlare il decesso all'uso del farmaco è molto discutibile: si trattava infatti di pazienti molto gravi, trattati in un periodo in cui la patologia evolveva velocemente e le conoscenze cliniche e farmacologiche erano comunque scarse. Un numero elevato di ADR gravi (62,7%) sono stati classificati come "altra condizione clinicamente rilevante". Rientrava in questo gruppo il caso di una giovane donna la quale, in fase di assunzione lavorativa, veniva sottoposta a visite di routine da parte del medico del lavoro, al fine di accertarne lo stato di salute. In quell'occasione si esegue un emocromo da cui si evincono valori nella norma (piastrine  $166 \cdot 10^9/L$ ). La donna, qualche giorno dopo, viene vaccinata con vaccino combinato morbillo/parotite/rosolia (MPR). Successivamente, a distanza di alcune settimane, la giovane nota la comparsa di diversi ematomi ed ecchimosi e pertanto chiede al medico del lavoro di prevedere, in concomitanza alla valutazione degli IgG per il morbillo, programmata a circa 6 settimane dalla vaccinazione, anche l'emocromo. L'esame segnala un abbassamento notevole del numero di piastrine ( $22 \cdot 10^9/L$ ), tale da richiedere una consulenza ematologica urgente che porta a diagnosi di piastrinopenia immunologica. La segnalazione è stata valutata anche dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), il quale, applicando l'algoritmo decisionale di Naranjo<sup>(3)</sup>, ha stabilito una possibile correlazione tra l'evento e l'uso del vaccino. Un'altra segnalazione interessante ha invece riguardato un paziente di mezza età affetto da sclerosi multipla e in trattamento orale da anni con Fingolimod al dosaggio di 0.5 mg/die. A seguito di visita dermatologica, al paziente viene diagnosticato basalioma, che viene trattato con Imiquimod al 5%, medicinale indicato nell'adul-



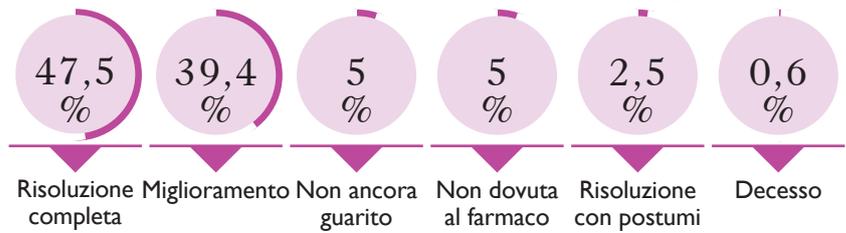
IN ALTO  
 ASST Papa Giovanni XXIII: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per principio attivo del farmaco anno 2020.

to per il trattamento di carcinomi basocellulari superficiali di piccola dimensione. Anche questo evento è stato valutato dal CRFV, applicando sempre l'algoritmo di Naranjo, stabilendo una probabile correlazione tra evento e uso del medicinale. Sempre nel gruppo degli eventi gravi, si ritrova una percentuale più bassa di reazioni avverse che hanno messo in **pericolo la vita del paziente** (3,9%). Nello specifico, queste segnalazioni hanno coinvolto principalmente due classi di farmaci, gli anticoagulanti orali, sospettati di essere stati responsabili di gravi anemie ed emorragie cerebrali ed un chemioterapico, nello specifico l'Oxaliplatino, probabile responsabile di due eventi di *shock* anafilattico, occorsi in corso di infusione del medicinale.

Si ricorda infine che, in un numero elevato di casi, benchè meno gravi rispetto a quelli precedentemente elencati, è stato necessario un accesso ospedaliero o un suo prolungamento, da una parte producendo ulteriori cure ai pazienti e dall'altro ad un consumo di risorse sanitarie che potevano essere destinate ad altro. La normativa vigente definisce reazione grave anche la mancanza di efficacia terapeutica del medicinale come ad esempio nel caso di medicinali salvavita, contraccettivi o dei vaccini. Tuttavia è importante non confondere l'eventuale inefficacia con la progressione naturale del decorso della patologia. Anche un innalzamento della temperatura uguale o superiore a 39,5°C, va considerato come evento grave, così come indicata in IME list (Important Medically Event). Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, è possibile l'inserimento di segnalazioni che presentano almeno quattro requisiti considerati minimi, quali qualifica del segnalatore, anagrafica del paziente, presenza di una reazione avversa e il farmaco sospetto. Tuttavia, per poter definire con precisione il nesso di causalità tra un evento e l'assunzione del farmaco, è necessario che il segnalatore riporti il maggior numero di informazioni elencate

continua a pag. 10

nella scheda. Purtroppo non è sempre così; ad esempio un dato che spesso viene omesso è l'esito finale della reazione. Nel 2020, questo dato è risultato assente nel 59.4% delle segnalazioni. Le motivazioni spesso sono da attribuire al fatto che il paziente viene visto ambulatorialmente e pertanto è difficile per il segnalatore reperire informazioni successive. Per tutte le altre ADRs in cui è stato indicato l'esito finale, grafico in alto a destra, nella maggior parte l'evento si è risolto (48,8%) oppure era in fase di miglioramento al momento della segnalazione (39,4%). In quattro casi l'esito finale della reazione avversa grave è stato "risoluzione con postumi", come il caso di un paziente di mezza età che ha sviluppato citolisi epatica e colestasi in corso di trattamento antidolorifico con Delpagos (Paracetamolo+Oxicodone). La valutazione del



nesso di causalità tra il farmaco "sospetto" e l'evento segnalato viene stabilita dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), mediante l'applicazione dell'algoritmo decisionale di Naranjo. Il CRFV ha stabilito che, delle 394 segnalazioni, per 47 ci fosse un **PROBABILE** nesso di causalità tra il farmaco e l'evento, mentre per 77 fosse **POSSIBILE**, per 20 schede ci fosse **DUBBIO** mentre per 4 schede fosse **CORRELABILE**. In quest'ultimo caso tutte hanno riguardato vaccini utilizzati per profilassi antinfluenzale (3) e per anti-morbillo/parotite/rosolia (1).

### Analisi per sesso e fasce d'età

Le segnalazioni pervenute hanno coinvolto prevalentemente **uomini** (63,3%) e il 43,7% delle **donne** e la distribuzione per età evidenzia che la fascia più colpita sono soggetti di **età superiore ai 65 anni**, con il **70,56%** delle segnalazioni totali e, di questi, il **46%** è rappresentato da pazienti **over-75**. L'elevato numero di soggetti anziani coinvolti in ADRs dimostra come la compresenza dell'età avanzata e di co-morbidità siano condizioni da non sottovalutare, al fine di prevenire eventi non attesi. Spesso è necessario fare molta attenzione al dosaggio, che generalmente dovrebbe essere ridotto, in quanto con l'avanzare degli anni si riduce sia la velocità di metabolizzazione sia quella di eliminazione, con conseguente aumento della tossicità in quanto il medicinale rimane in circolo per un tempo superiore rispetto a quello previsto. Altro aspetto im-

| FASCE ETÀ       | ADRs NON DISPONIBILI | ADRs GRAVI | ADRs NON GRAVI | N° ADRs    |
|-----------------|----------------------|------------|----------------|------------|
| <1 mese         | 0                    | 0          | 0              | 0          |
| 1 mese-<2 anni  | 0                    | 1          | 0              | 1          |
| 2-11 anni       | 0                    | 4          | 4              | 8          |
| 12-17 anni      | 0                    | 0          | 0              | 0          |
| 18-64 anni      | 0                    | 42         | 61             | 103        |
| >65 anni        | 2                    | 105        | 173            | 280        |
| Non Disponibile | 2                    | 0          | 0              | 2          |
| <b>TOTALE</b>   | <b>4</b>             | <b>152</b> | <b>238</b>     | <b>394</b> |

IN ALTO

ASST Papa Giovanni XXIII: segnalazioni suddivise per fasce d'età anno 2020.

portante da non sottovalutare è la possibile interazione farmacologica tra i vari farmaci utilizzati contestualmente o l'interazione farmaco/alimenti e/o fitofarmaci (es. succo pompelmo, erba di S. Giovanni etc.).

### Conclusioni

In conclusione i farmaci in commercio sono sicuri ed efficaci, prima della loro immissione sul mercato, sono sottoposti a una lunga serie di studi clinici per valutare l'efficacia ma soprattutto la loro sicurezza. Talvolta però, oltre ai benefici attesi, alcune persone potrebbero manifestare reazioni avverse più o meno gravi. Ecco perché è importante una costante valutazione della loro sicurezza attraverso studi di post-marketing (o post registrativi) e la farmacovigilanza spontanea. La sorveglianza spontanea dei medicinali in commercio e dei vaccini, è essenziale per aumentare le conoscenze e definire meglio la loro sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui vengono utilizzati e stabilire un profilo di sicurezza che corrisponda il più possibile a quello effettivo. Ricor-

do tuttavia ancora una volta che la farmacovigilanza non è il solo atto di segnalazione ma riguarda invece tutte quelle attività, anche complesse, finalizzate a valutare in maniera continuativa delle 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 evento avverso inatteso, oltre ad esporre a rischi aggiunti il paziente, comporta anche ad un costo economico per la comunità.

Prevenire le ADR è un dovere di tutti, sia perché può influenzare la salute delle singole persone e della collettività, sia perché può incidere nelle scelte di allocazione delle risorse pubbliche. □

Note: (1) Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico; (2) È previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" (D.M. 7 settembre 2017) per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa (da AIFA); (3) È una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte ad ogni singola domanda (Sì, No, Non so/Non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità (>=9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, <1 dubbia).