

I NOSTRI ESPERTI

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

Dott.ssa **Federica OPRANDI**
Laureanda
Facoltà di Farmacia

REPORT 2018

Sospette ADRs registrate presso ASST Papa Giovanni XXIII

—Testo di *Monia M.B. Lorini e Federica Oprandi*



Numero delle segnalazioni

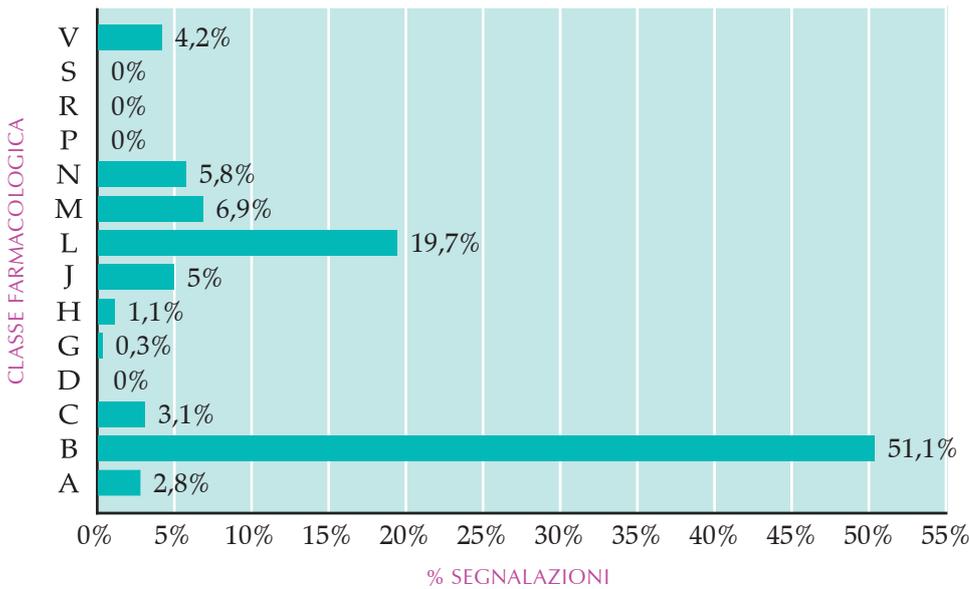
Nel corso del 2018, al Servizio di Farmacovigilanza dell'ASST Papa Giovanni XXIII, sono pervenute 305 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco. Si è registrato pertanto, rispetto ai precedenti anni, una diminuzione del tasso di segnalazione, attribuibile alla temporanea sospensione, presso l'ASST Papa Giovanni XXIII, dei progetti Regionali di farmacovigilanza. Si conferma come dato importante il modo con cui il segnalatore ha trasmesso la scheda al Responsabile di Farmacovigilanza. Infatti, nel 78% dei casi (rispetto al 2% del 2016 e al 76% del 2017), la segnalazione è stata compilata direttamente online accedendo al sito www.vigifarmaco.it. Questa modalità di segnalazione presenta numerosi vantaggi rispetto alla compilazione della scheda cartacea, in quanto, oltre alla riduzione del tempo dedicato alla segnalazione e dei possibili errori nella compilazione e nella trascrizione della scheda, permette di tracciarne l'intero percorso e di disporre di un archivio informatizzato delle segnalazioni.

A SINISTRA
ASST Papa Giovanni XXIII:
andamento delle segnalazioni spontanee registrato dal 2015 al 2018

Analisi dei farmaci sospetti e della gravità delle reazioni

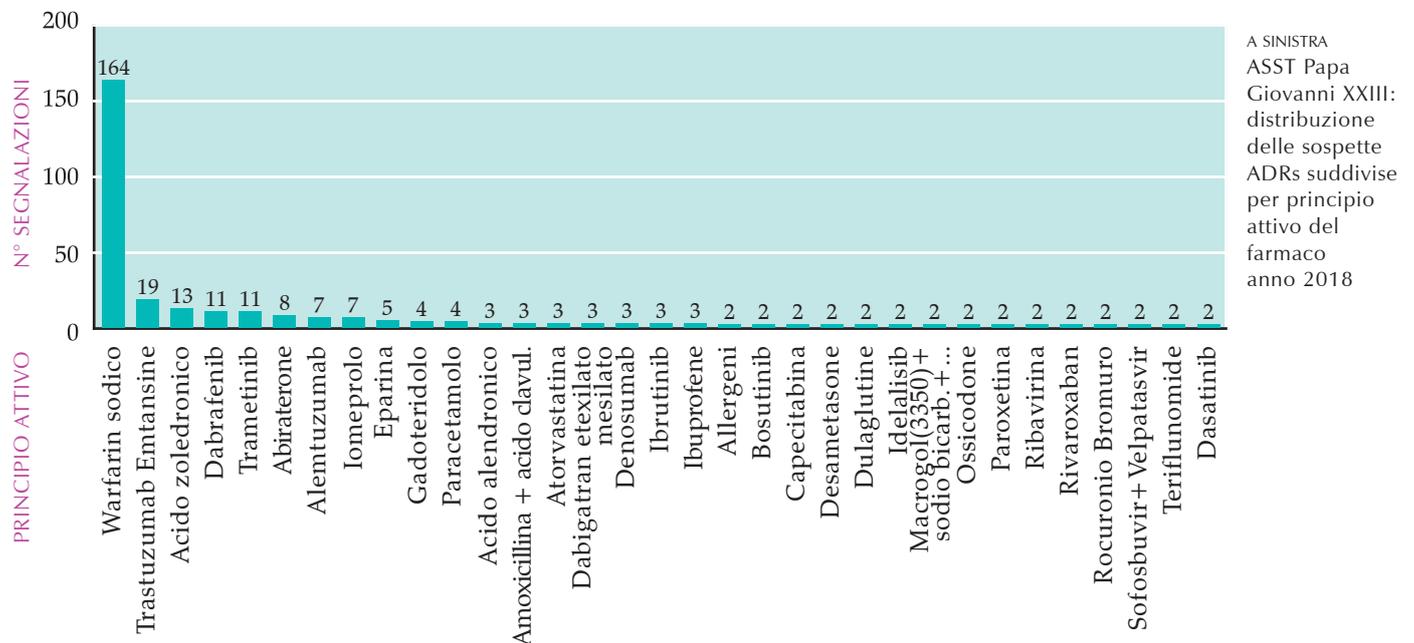
Analizzando i principi attivi individuati come "sospetti", è possibile osservare che la metà dei farmaci coinvolti appartengono al gruppo B della classificazione ATC⁽¹⁾, ovvero sangue e organi ematopoietici. Nello specifico, le segnalazioni sono 184, di cui 164 per il solo warfarin, farmaco antitrombotico la cui attività risulta essere influenzata da numerosi fattori, quali l'uso concomitante di altri farmaci o di preparati a base di erbe medicinali e integratori nonché da alimenti. Sono inoltre presenti una serie di segnalazioni a carico di un'unica specialità medicinale di eparina sodica (ma con lotti identificativi differenti), utilizzata per raggiungere il "gold standard" del tempo di coagulazione attivata durante un intervento in cardiocirurgia. Tutte le segnalazioni riguardano l'inefficacia farmacologica del farmaco, tanto che il clinico è stato costretto ad aumentare notevolmente il dosaggio del farmaco. Un'analisi dei dati presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha evidenziato, per la stessa specialità farmacologica, altre segnalazioni della stessa natura. Al fine di prevenire altri eventi dello stesso tipo e pertanto di garantire la sicurezza dei malati sottoposti a interventi cardiocirurgici, l'Unità

Operativa Complessa di Farmacia dell'ASST PG23 ha ritenuto di mettere a disposizione dei clinici una diversa specialità medicinale. Sempre del gruppo B, sono stati segnalati eventi correlati ai nuovi farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran e rivaroxaban. Proprio per questi farmaci, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta revisionando i risultati di uno studio osservazionale, con lo scopo di valutare se tali risultati possono avere implicazioni sull'utilizzo nella pratica clinica e se siano necessarie modifiche sia delle condizioni d'uso che delle attuali misure, con il fine di ridurre al minimo il rischio di sanguinamento. Seguono per il 19,7% gli antineoplastici (L), tra cui troviamo prevalentemente l'associazione dabrafenib e trametinib, utilizzata nell'ambito del DM 07/09/2017 (Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica) nel trattamento in adiuvante del melanoma ad alto rischio BRAF600 positivo, dopo resezione chirurgica. I vaccini, spesso argomento di discussione, sono stati oggetto di due segnalazioni, precisamente il vaccino combinato batterico e virale difterite-pertosse-poliomielite-tetano, somministrato contemporaneamente al vaccino



virale morbillo-parotite e rosolia vivo, e il vaccino meningococcico. Si rimanda al grafico a sinistra in cui viene dettagliata la distribuzione delle sospette ADRs secondo la classificazione ATC, e al grafico in basso in cui sono riportati i principi attivi sospettati di essere coinvolti nelle reazioni avverse (segnalazioni maggiori o uguale a 2).

A SINISTRA
ASST Papa Giovanni XXIII:
distribuzione delle sospette ADRs
suddivise per classe farmacologica (ATC)
anno 2018



A SINISTRA
ASST Papa
Giovanni XXIII:
distribuzione
delle sospette
ADR s suddivise
per principio
attivo del
farmaco
anno 2018

La percentuale di reazioni avverse definite come non gravi è stata del 83,6% pari a 255 schede, mentre le rimanenti 50 schede hanno riguardato reazioni gravi che hanno portato a: ■ ospedalizzazione o a un prolungamento dell'ospedalizzazione del paziente (30 schede); ■ altra grave condizione (15 schede), come il caso di un paziente di 74 anni con storia clinica di fibrillazione atriale e in trattamento a scopo profilattico con il farmaco anticoagulante orale dabigatran etexilato mesilato, il quale ha avuto diagnosi di adenocarcinoma alla prostata e linfoma di Hodgkin classico. Altro caso è stato quello di un paziente maschio di 59 anni affetto da artrite reumatoide e in trattamento da tre mesi con baricitinib, il quale ha sviluppato pancitopenia. Dopo sospensione del farmaco ed emotrasfusione, le condizioni del paziente migliorano; ■ pericolo di vita del paziente (1 scheda) occorsa ad un bambino di 8 mesi al quale viene somministrato rocuronio bromuro come coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione endotracheale nel corso dell'intervento chirurgico. Il pa-

ziente sviluppa, pochi secondi dopo somministrazione endovenosa del farmaco, broncospasmo estremo e rigidità toracica che induce ad inventilabilità meccanica e manuale con circuito va e vieni. Al piccolo paziente vengono prontamente somministrati l'antidoto (Bridion), farmaci broncodilatatori, FiO2 100%, ventilazione manuale e successiva curarizzazione con Nnimbex, trattamento che porta alla risoluzione completa dell'evento; ■ decesso del paziente (2 schede) che si è verificato in due pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti. Il primo caso riguarda una donna di 86 anni affetta da ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale permanente, in terapia inizialmente con warfarin (fino al settembre 2018) e poi successivamente con rivaroxaban per motivo non precisato. Verso la fine di ottobre la paziente, a seguito di un incidente domestico, viene ricoverata per ustioni da fiamma per circa il 12% della superficie corporea. Durante la degenza continua il trattamento con rivaroxaban, a cui sono aggiunti altri farmaci per il sistema cardiovascolare quali furo-

continua a pag. 8

semide, bisoprololo, digossina, allopurinolo, canrenone e, alcuni giorni dopo, anche l'antibiotico cefazolina mentre per il dolore viene somministrato anche il paracetamolo per via endovenosa. Dopo una decina di giorni vi è comparsa di ematemesi e melena e pertanto il curante decide di sottoporre la paziente a gastroscopia che mostra abbondante ristagno di liquido caffeeano e alcuni coaguli che ostacolano la corretta valutazione della mucosa gastrica. Dopo lavaggio e aspirazione sulla grande curvatura gastrica, si evidenzia un coagulo senza segni di gemizio ematico e pertanto si esegue emostasi endoscopica e trattamento farmacologico adeguato. Il quadro clinico della paziente si presenta inizialmente stabile. È solo due giorni dopo che vi è una ripresa della melena e un episodio di ematemesi che porta ad anemia acuta fino a 5,4 gr/dl di Hb e ad un quadro di shock emorragico. Tale condizione porta all'exitus della paziente. Il secondo caso è riferito ad una donna di 91 anni con storia clinica di fibrillazione atriale e in trattamento con coumadin a scopo profilattico. La signora presentò inizialmente un innalzamento dell'INR, che viene corretto sospendendo la terapia anticoagulante orale e somministrando vitamina K. Purtroppo dopo alcuni giorni, venne comunicato dai parenti il decesso della paziente. In questo caso non è possibile correlare l'evento al farmaco. Per solo 2 schede di segnalazione, non è stato possibile ricevere dal segnalatore il grado di gravità dell'ADR. Nella com-

IN BASSO ASST Papa Giovanni XXIII:
situazione attuale delle ADRs segnalate anno 2018



pilazione della scheda di segnalazione sarebbe sempre opportuno che il segnalatore compili in modo completo la scheda, in quanto tutte le informazioni contribuiscono a definire la gravità e il nesso di causalità tra evento e assunzione del farmaco. Purtroppo un dato che spesso non viene riportato è l'esito finale della reazione (nel 2018 è risultato assente nel 63,9% delle schede). Le motivazioni per tale mancanza sono diverse e la più frequente è che il paziente viene visto ambulatorialmente e reperire informazioni successive risulta essere talvolta difficile. Come invece indicato nei grafici in alto, per le ADRs in cui è stato indicato l'esito finale, la maggior parte risulta essersi **risolta** (67%) oppure in fase di **miglioramento** (21%) nel momento della segnalazione. Per **un solo caso** l'esito finale è stato "risoluzione con postumi", a seguito di una reazione grave che ha coinvolto una giovane donna che ha sviluppato la Sindrome di Stevens-Johnson successivamente all'uso dell'associazione diclofenac e ketoprofene, utilizzati per il trattamento di artralgie. La sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) è una reazione acuta da ipersensibilità, che coinvolge la cute e le mucose producendo aree di necrosi e sfaldamento.

Analisi per sesso e fasce d'età

Le segnalazioni pervenute hanno coinvolto nel 41% dei casi soggetti di **sesso maschile** e nel 59% soggetti di **sesso femminile**. Per quanto riguarda invece la distribuzione per età, il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di **età over 65 anni**, con **200 casi di ADRs**, di cui il 42% soggetti di età uguale o superiore agli 80 anni, e di questi, il 6,5% (13 pazienti) sono stati coinvolti in reazioni avverse gravi, tra cui anche il decesso (2 pazienti). L'elevato numero di soggetti anziani coinvolti in ADRs dimostra come con l'avanzare dell'età sia importante fare attenzione ai dosaggi, che in alcuni casi, dovrebbero essere ridotti e alle possibili interazioni farmacologiche tra i farmaci utilizzati nella cura di comorbidità. Con l'avanzare dell'età, infatti, si riduce la velocità con cui i farmaci vengono metabolizzati ed eliminati e pertanto rimangono in circolo per un tempo superiore rispetto a quello previsto, con rischio di tossicità. Come indicato in tabella, fa seguito la fascia dei pazienti di età compresa tra i 18-64 anni con 93 segnalazioni e quindi infine i pazienti pediatrici.

FASCE ETÀ	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	N° ADRs
<1 mese	0	0	0
1 mese-<2 anni	2	0	2
2-11 anni	1	2	3
12-17 anni	0	1	1
18-64 anni	18	75	93
>65 anni	26	174	200
Non Disponibile	6	0	6
TOTALE	53	252	305

IN ALTO
ASST Papa Giovanni XXIII:
segnalazioni suddivise per fasce d'età anno 2018

Conclusioni

Spesso segnalare viene considerato una perdita di tempo e la motivazione, come frequentemente viene riferito, è che "....se non riportato in letteratura non significa che l'evento sia correlabile...". Quanto di più sbagliato ed è proprio ciò che di drammatico è accaduto in passato, vedi il "caso della Talidomide", che ha originato l'istituzione della farmacovigilanza. I farmaci non sono tutti sicuri e pertanto il contributo di ognuno di noi può portare a migliorare le informazioni dispo-

nibili nel momento in cui i farmaci vengono messi sul mercato. Ricordiamo infatti che sono solo quelle che originano dagli studi clinici le informazioni che hanno portato alla registrazione del farmaco. Esse forniscono un quadro incompleto e incerto sulla reale efficacia e sicurezza del farmaco, considerato che la composizione della popolazione di utenti finali spesso è ben diversa da quella valutata in uno studio clinico (inteso come numerosità, età, patologie concomitanti). □

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