

***Farmacovigilanza:
le segnalazioni di reazioni avverse
da farmaci in Abruzzo nel 2009***

**A cura di:
Federica Margiotta
Ilenia Senesi**

Coordinatore: Antonio Orsini

PRESENTAZIONE-INTRODUZIONE

Come di consueto, si rende disponibile il rapporto di Farmacovigilanza sulle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reactions – ADR) dell'anno 2009, nella nostra Regione.

A partire dall'anno 2005, con l'istituzione del Centro di Informazione Indipendente sui Medicinali (CIIM) a supporto dei Servizi Farmaceutici Territoriali Aziendali, si è dato inizio ad una collaborazione con i Responsabili di Farmacovigilanza locali volta a favorire l'implementazione del numero e della qualità delle segnalazioni di ADR attraverso la costruzione di una formazione permanente dei professionisti direttamente coinvolti.

La progettualità sviluppata a livello regionale e locale ha portato nel corso degli anni ad un progressivo aumento del numero delle segnalazioni e della qualità del dato.

E' solo nel corso del 2009 che si è assistito ad un leggero calo dovuto in particolar modo all'evento accidentale del 6 aprile che ha colpito l'intera provincia dell'Aquila che ciononostante ha mantenuto un buon livello di efficienza e di partecipazione.

Per quanto riguarda la formazione degli operatori sanitari coinvolti nella gestione delle ADR, soprattutto in risposta ad emergenze, con particolare riferimento al rischio di pandemia influenzale da virus AH1N1 la Regione, in collaborazione con il CIIM, ha organizzato, come da disposizione dell'AIFA, un corso che ha visto la partecipazione di tutti i referenti aziendali e regionali per la vigilanza sui farmaci, dei referenti dei servizi di igiene e prevenzione, ma anche di altri professionisti a vario titolo interessati al tema della sicurezza dei farmaci.

È importante ribadire che la Farmacosorveglianza è un progetto comune e un obiettivo di salute pubblica che richiede come qualsiasi altra pratica clinica la partecipazione e la collaborazione di tutti i professionisti che operano nei vari livelli di assistenza.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI

Nel 2009 i dati riassuntivi della segnalazione spontanea nella Regione Abruzzo sono di seguito riportati:

Popolazione: 1.334.675*
N. schede pervenute: 143 (di cui 36 da vaccini)
Tassi di segnalazione: 10,7 ADR/100.000 abitanti 1,9 ADR/100 medici**
N. segnalazioni ¹ (medici/farmacisti): 126 (123/3)
Schede con reazioni gravi: 42(29%)

Fonte: * Dati Istat al 1.01.2009

**ASR Abruzzo

¹ non sono conteggiate le schede la cui fonte è indicata con la voce "altro" né le schede di provenienza da un'azienda farmaceutica

I seguenti tassi di segnalazione sono stati calcolati rapportando il numero totale di ADR pervenute al numero di abitanti e al numero di medici della nostra Regione (Tabella 1).

Tabella 1. Relazione numero segnalazioni/abitanti/medici

ASL	ADR	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti	N° medici*	ADR x 100 medici
Avezzano-Sulmona	28	202985	13,8	1145	2,4
Chieti	46	177575	25,9	981	4,7
Lanciano-Vasto	22	218922	10,0	1148	1,9
L'aquila	10	106146	9,42	708	1,4
Pescara	25	319209	7,83	2062	1,2
Teramo	12	309838	3,87	1443	0,8
TOTALE	143	1.334.675	10,7	7487	1,9

* TOTALE (MMG-PLS-SPECIALISTI-OSPEDALIERI)

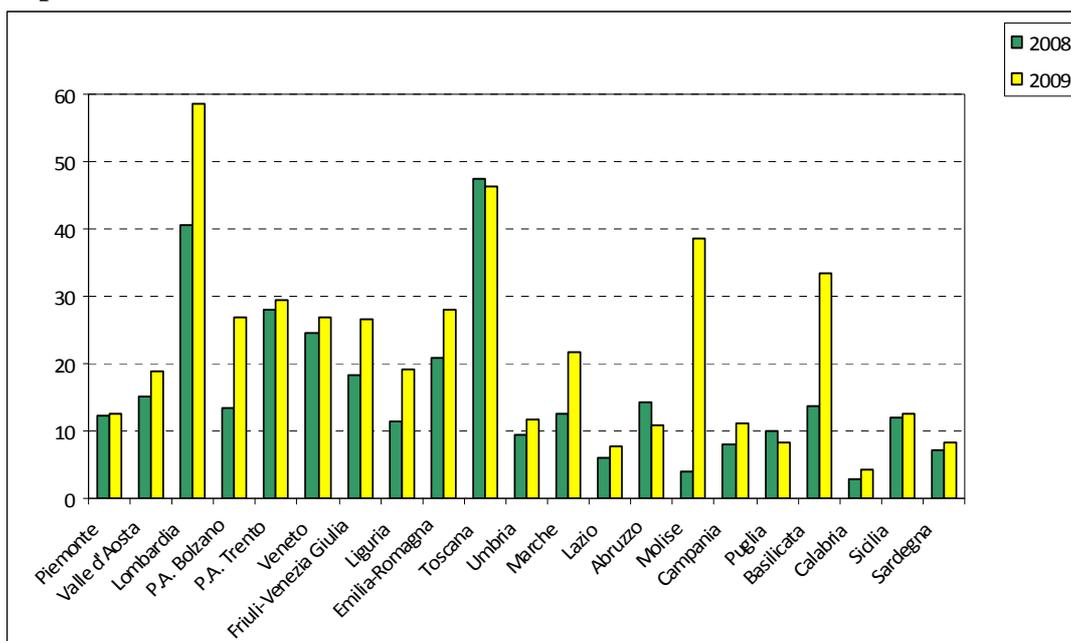
Va precisato che i dati riportati nel presente rapporto si riferiscono al giorno indice 31 dicembre 2009, data in cui è stata chiusa la raccolta di segnalazioni inserite nell'anno 2009, ciò al fine di poter predisporre l'annuale rapporto regionale sulla farmacovigilanza.

Per l'anno 2009, sono state effettuate 143 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (alla data del 31 dicembre 2009), con un decremento di segnalazioni rispetto all'anno precedente (- 31%).

Le 143 schede registrate nel 2009 corrispondono, come indicato sopra, a un tasso di segnalazione di 10,7 ADR/100.000 abitanti.

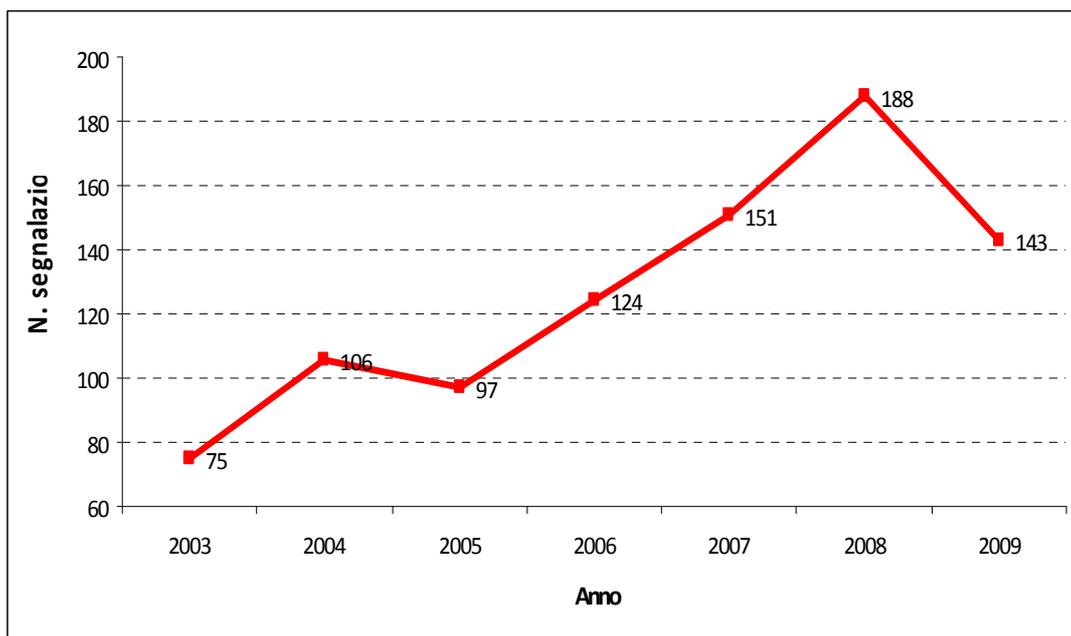
Confrontando questo dato con quello dell'anno precedente e con quello delle altre regioni (Figura 1) si osserva per l'Abruzzo un trend in leggero calo, un andamento questo che si discosta da quello delle altre regioni, ma che trova in parte una giustificazione nel tragico evento che ha colpito la provincia dell'Aquila ed i comuni limitrofi il 6 aprile 2009.

Figura 1. Distribuzione geografica del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti (periodo 2008-2009)



L'andamento delle segnalazioni spontanee nel periodo 2003-2009 è illustrato nel grafico seguente (Figura 2).

Figura 2. Andamento temporale delle segnalazioni (periodo 2003-2009)

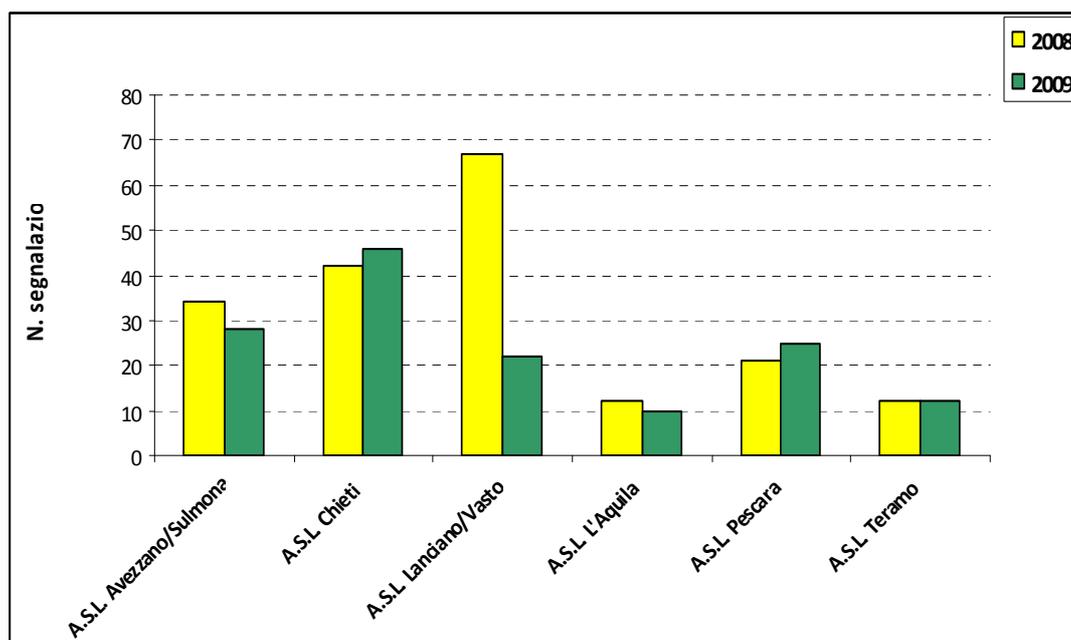


Analisi per Azienda

Il numero medio di segnalazioni per Azienda è di 24, con un minimo di 10 segnalazioni per la ASL di L'Aquila ed un massimo di 46 segnalazioni per la ASL di Lanciano/Vasto.

Nella Figura 3 è riportato il confronto per singole Aziende per il biennio 2008-2009.

Figura 3. Numero di segnalazioni per ASL: confronto 2008-2009



Analisi per sesso ed età

Dall'analisi dei dati riportati in Tabella 2 e in Figura 4 si evince che nel corso del 2009, così come registrato negli anni precedenti, le segnalazioni hanno interessato principalmente la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni.

Cospicuo è il numero di segnalazioni che interessa la popolazione anziana sopra i 65 anni di età.

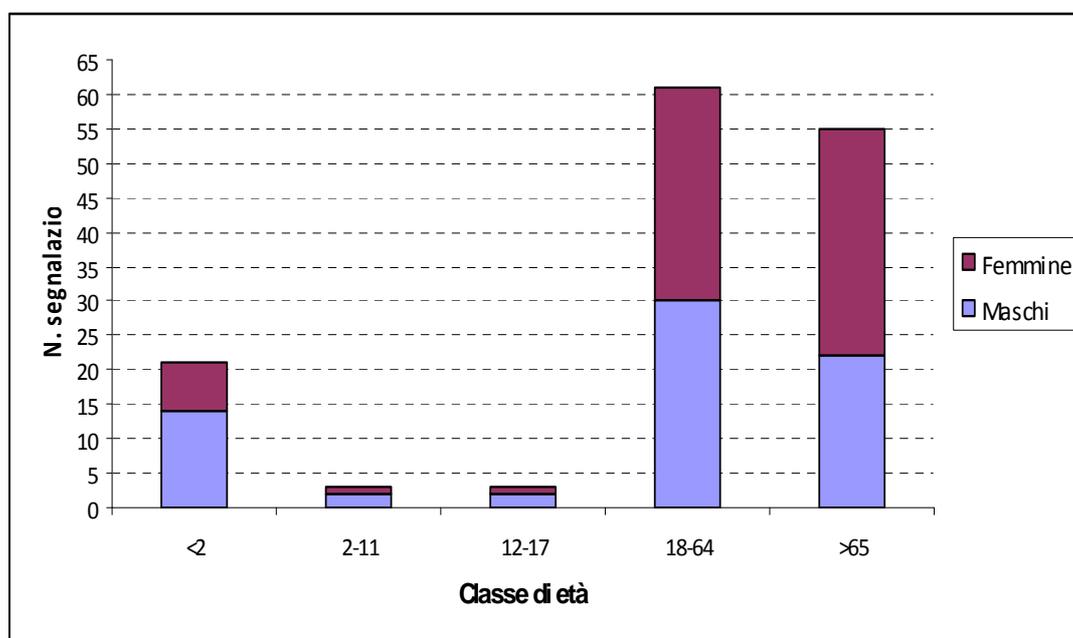
Da evidenziare il dato che mostra come nel 2009 sia aumentata la segnalazione delle ADR in età pediatrica; si è passati, infatti, dal 6,9% di segnalazioni del 2008 al 14,7% del 2009.

Riguardo alla distribuzione delle segnalazioni per sesso, nel 2009 le segnalazioni hanno coinvolto in misura pressoché uguale sia donne sia uomini.

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni				% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2008		2009		2008	2009
	M	F	M	F		
<2	9	4	14	7	6,9	14,7
2-11	1	5	2	1	3,2	2,1
12-17	0	2	2	1	1,1	2,1
18-64	53	47	30	31	53,2	42,7
>65	31	36	22	33	35,6	38,4
Totale	188		143		100%	100%

Figura 4. Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età – anno 2009

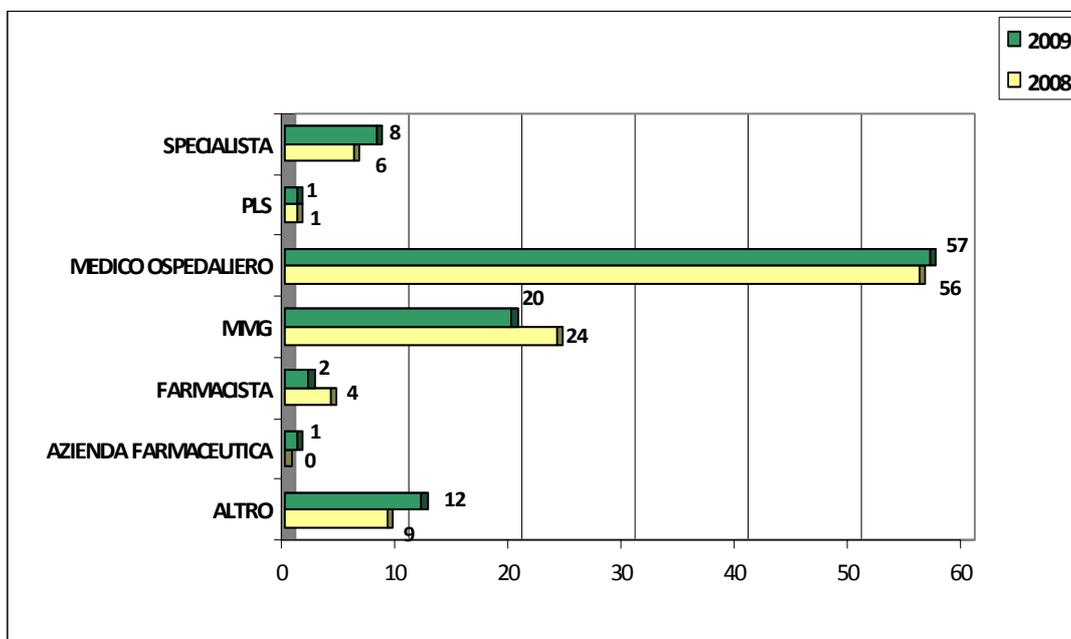


Analisi per fonte

Nel 2009 il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici ospedalieri seguiti dai medici di medicina generale. La distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2009 segue lo stesso andamento registrato nel 2008 (Figura 5); si mantengono all'incirca sugli stessi valori percentuali le segnalazioni di provenienza dal medico ospedaliero, dal MMG, dal pediatra di libera scelta, dallo specialista e da altro", intendendo con questa voce i segnalatori che non si sono identificati con nessuna delle voci presenti nella scheda di segnalazione quindi per esempio da medici vaccinatori dei distretti sanitari, medici dei servizi di guardia medica, etc. La percentuale di

segnalazioni provenienti dal farmacista è aumentata sebbene si mantenga ancora su un valore molto basso. Una segnalazione proviene da un'azienda farmaceutica mentre si conferma la mancanza di segnalazioni provenienti dai cittadini/pazienti.

Figura 5. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione (periodo 2008-2009)



Analisi per gravità

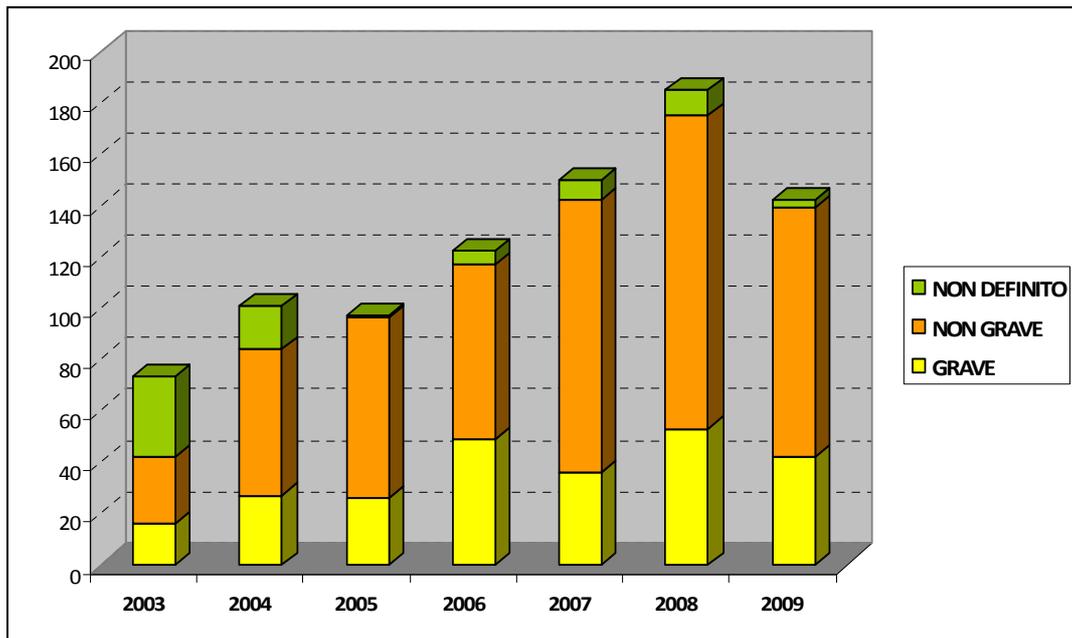
Per sospetta reazione avversa “grave” si intende una reazione avversa che provoca il decesso del paziente, provoca o prolunga la sua ospedalizzazione, provoca invalidità grave o permanente oppure mette il paziente in pericolo di vita. Sono considerate gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri hanno assunto farmaci sospetti in gravidanza.

Nella Figura 6 è illustrata la distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità nel periodo 2003-2009. Nella distribuzione non sono considerate le ADR che hanno provocato decesso (che sono comunque dell'ordine di una o due segnalazioni l'anno) poiché il sistema le elabora separatamente.

Nel 2009, rispetto all'anno precedente, si registra una riduzione in valore assoluto del numero di ADR gravi e di ADR non gravi; tuttavia, rapportando tali valori al totale dell'anno si evidenzia nel 2009 un incremento percentuale, rispetto al 2008, delle segnalazioni relative a entrambe le tipologie di reazioni.

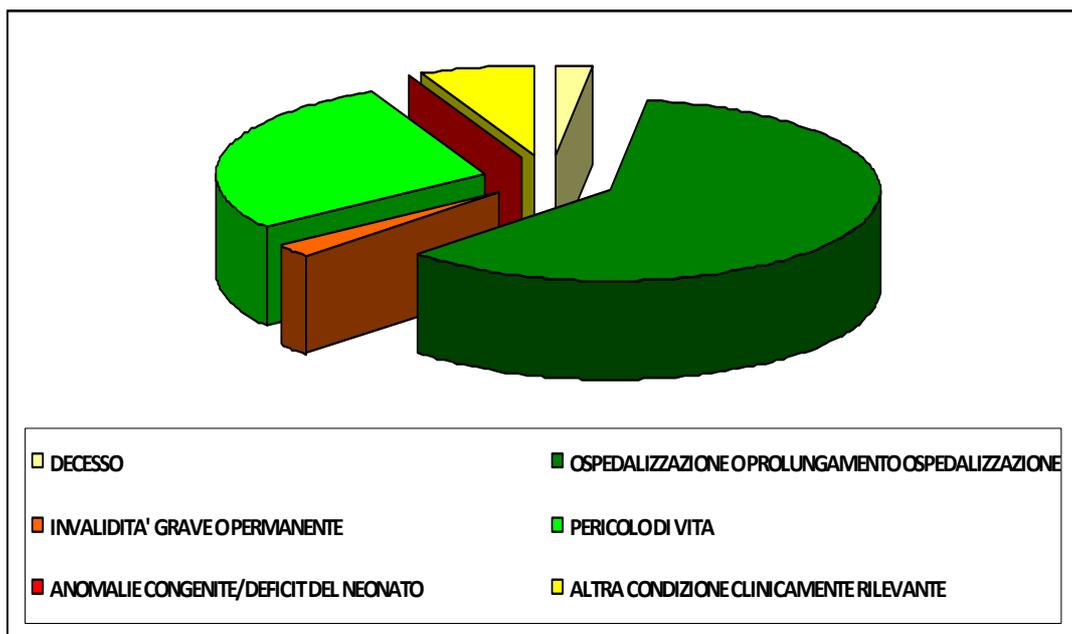
Un dato significativo è rappresentato dalla riduzione delle segnalazioni con gravità non definita che da 31 segnalazioni del 2003 passano a 3 segnalazioni nel 2009.

Figura 6. Livello di gravità delle segnalazioni (farmaci + vaccini)



Analizzando in dettaglio i dati del 2009, delle 143 segnalazioni registrate il 29 % (corrispondente a 42 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi, in particolare ospedalizzazione - prolungamento di ospedalizzazione e pericolo di vita (Figura 7).

Figura 7



Tra le segnalazioni gravi, una si riferisce a una ADR ad esito letale, le cui caratteristiche sono riportate nella Tabella 3.

Si tratta di una reazione avversa ad un farmaco, clofarabina, che trova indicazione nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) in pazienti pediatrici in recidiva o refrattari dopo aver ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici e qualora non vi siano altre possibilità di trattamento prevedibilmente in grado di offrire una risposta duratura.

In questo caso specifico, clofarabina è stato impiegato per il trattamento di un uomo di 33 anni quindi al di fuori delle indicazioni registrate; nella scheda tecnica è infatti riportato che attualmente non vi sono dati sufficienti a stabilire la sicurezza e l'efficacia della clofarabina nei pazienti adulti.

La reazione avversa (coma, idrocefalo) non è inclusa tra gli effetti indesiderati riferiti nella scheda tecnica della specialità medicinale di riferimento, tuttavia, il medico segnalatore ritiene che il farmaco possa avere contribuito al decesso del paziente. Il paziente assumeva in concomitanza etoposide e ciclofosfamide.

Tabella 3. Sospetta ADR ad esito letale registrata nell'anno 2009

ASL	Età	Sesso	Descrizione ADR	Principio attivo (Specialità medicinale)	Effetto noto	Commento del segnalatore sulla causa della morte
Pescara ¹	33	M	Coma, Idrocefalo	clofarabina (evoltra)	no	il farmaco può avere contribuito

Farmaci concomitanti :

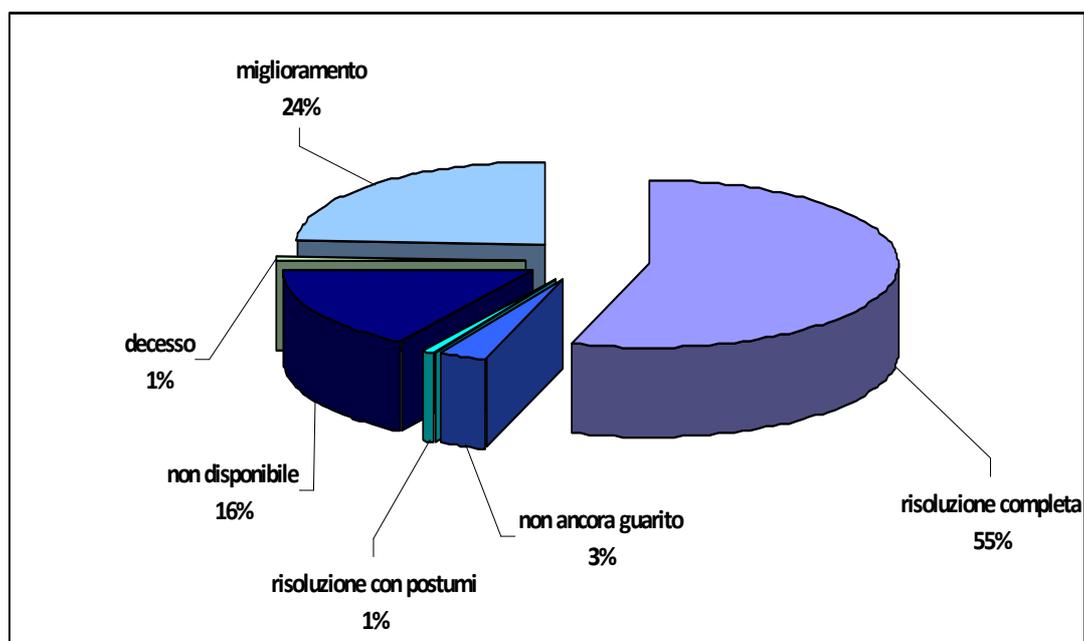
¹ etoposide, ciclofosfamide

Analisi per esito

Riguardo all'esito delle reazioni avverse, nel 2009 per il 55% dei casi (corrispondente a 78 segnalazioni) si è avuta una risoluzione completa e per il 24% dei casi (corrispondente a 35 segnalazioni) si è avuto un miglioramento dei sintomi. Nel 16% dei casi (corrispondente a 23 segnalazioni) l'esito della reazione avversa non è disponibile e solo in pochi casi, all'atto della compilazione della scheda, il paziente non era ancora guarito o riportava dei postumi.

È stata registrata un'unica ADR ad esito fatale, considerata dal segnalatore come decesso in cui il farmaco può avere contribuito (Figura 8).

Figura 8



ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA VACCINI

Nel corso del 2009 sono pervenute 36 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 19 nel 2008), il 25% circa del totale (vs 10% del 2008). Di queste, il 14% (corrispondente a 5 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi.

Nella Tabella 4 sono riportati i vaccini con almeno una segnalazione nel corso dell'anno, con la percentuale delle segnalazioni gravi.

Nella quasi totalità dei casi si tratta di reazioni avverse che notoriamente seguono la somministrazione di un vaccino. I principali sintomi riferiti sono stati infatti febbre e in misura minore eritema, eruzione, edema, esantema, broncospasmo, reazione in sede di iniezione.

Sono stati registrati singoli casi di anafilassi, Sindrome di Guillain-Barre, porpora idiopatica trombocitopenia, meningoencefalite, perdita di coscienza, agitazione psicomotoria, strabismo, myelitis, tingling feet/hands.

Tabella 4. Elenco vaccini con almeno una segnalazione nel 2009

Vaccini	Nr. Segnalazioni	Nr. gravi	% gravi
Difterite-Hemophilus influenzae B-Pertosse-Poliomelite-Tetano-Epatite B	19	2	11%
Vaccino pneumococcico	5	0	0%
Morbillo, associazioni con parotite e rosolia, vivo attenuato	2	0	0%
Vaccino tetanico	2	1	50%
Papillomavirus (umano tipi 6,11,16,18)	1	0	0%
Vaccini influenzali	7	2	29%

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA FARMACI

Nella Tabella 5 e nella Figura 10 sono riportati i primi 10 principi attivi con il più elevato numero di segnalazioni di ADR inserite nell'anno 2009. Per ogni principio attivo è indicata la percentuale di segnalazioni gravi e la proporzione di segnalazioni con ADR gravi, non gravi e non definite.

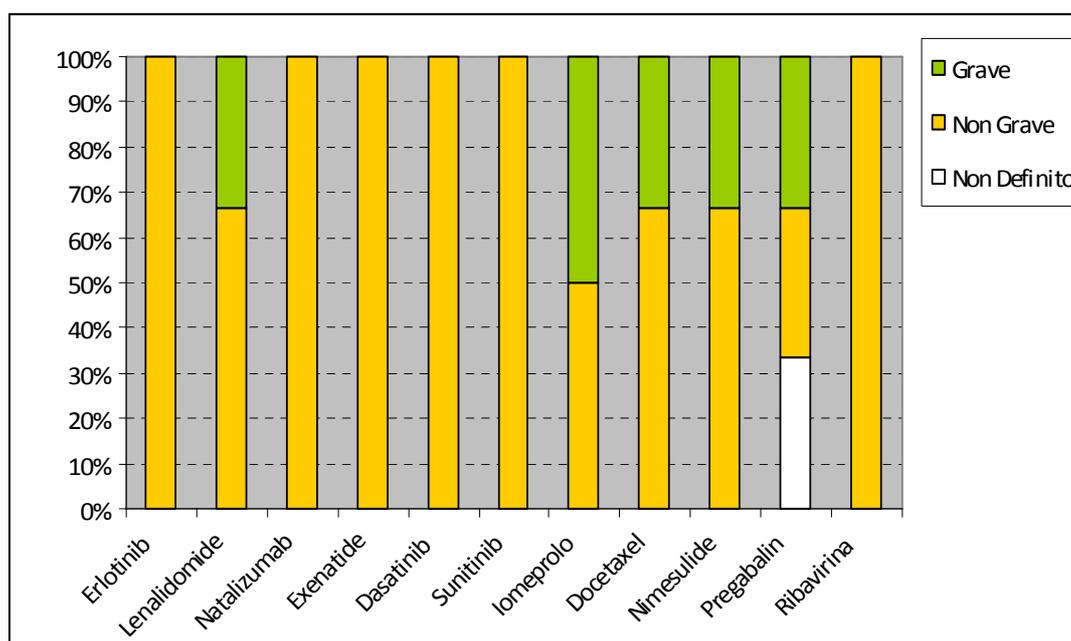
La gran parte delle segnalazioni di ADR da farmaci riguarda appunto i farmaci appartenenti alla classe degli antineoplastici e immunomodulatori, molti dei quali sono sottoposti a monitoraggio (ONCO - AIFA).

Alle prime tre posizioni troviamo rispettivamente erlotinib, lenalidomide e natalizumab. Per iomeprolo la percentuale di ADR gravi è del 50%, seguono lenalidomide, docetaxel, nimesulide e pregabalin con il 33,3%.

Tabella 5. Elenco principi attivi con il maggior numero di segnalazioni nel 2009

Principio attivo	Nr. Segnalazioni	Nr. Non Definito	Nr. Non Gravi	Nr. Gravi	% gravi
Erlotinib	10	0	10	0	0
Lenalidomide	6	0	4	2	33,3
Natalizumab	6	0	6	0	0
Exenatide	5	0	5	0	0
Dasatinib	4	0	4	0	0
Sunitinib	4	0	4	0	0%
Iomeprolo	4	0	2	2	50
Docetaxel	3	0	2	1	33,3
Nimesulide	3	0	2	1	33,3
Pregabalin	3	1	1	1	33,3
Ribavirina	3	0	3	0	0

Figura 9. Gravità delle segnalazioni dei 10 principi attivi con il maggior numero di segnalazioni (anno 2009)



Le ADR gravi dei farmaci con il maggior numero di segnalazioni sono descritte nella Tabella 6.

Tabella 6. Principali ADR per i farmaci con il maggior numero di segnalazioni

Principio attivo	ADR riportata in scheda tecnica	ADR segnalata
Erlotinib	si	Tossicità della cute (eruzione cutanea, dermatite)
	si	Astenia
	no	Sindrome double crush
	si	Diarrea post-chemioterapia
	si	Mucosite
Lenalidomide	si	Neutropenia
	si	Piastrinopenia
	si	Attacco di gotta
	si	Epigastralgia
Natalizumab	no	Sclerosi multipla recidivante-remittente
	no	Miastenia
	si	Sindrome influenzale, Febbre
	no	Disturbi visivi
	si	Vertigini
Exenatide	si	Amilasi aumentata
	si	Lipasi aumentata
	si	Dolore addominale
	si	Nausea, Vomito
	si	Colica addominale
Dasatinib	si	Dermatite, Affezioni eritematose non specificate
	si	Febbre
	si	Dispnea
	si	Versamento pleurico
	si	Gastrite emorragica
Sunitinib	si	Eruzione cutanea
	si	Mucosite
	si	Trombocitopenia
	si	Transaminasi aumentate
	si	Iperensione
lomeprolo	si	Eruzione cutanea, Esantema da orticaria
	si	Laringospasmo
	si	Conati di vomito
	si	Dispnea
Docetaxel	si	Lombalgia
	si	Tossicità neuromuscolare
	si	Costrizione toracica
	si	Vertigini
	si	Acuità visiva ridotta
	si	Iperensione arteriosa
Nimesulide	si	Epatite acuta
	si	Edema
Pregabalin	si	Eruzione da orticaria papulosa
	si	Secchezza della bocca
	si	Palpitazioni
	si	Conati di vomito
	si	Vertigine
Ribavirina	si	Anemia
	si	Tosse

Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Si tratta di farmaci di recente registrazione o di quelli per i quali è stato esteso e/o modificato l'ambito di impiego. Per questi farmaci, analogamente ai vaccini, si richiede la segnalazione, oltre alle sospette reazioni avverse gravi e/o inattese, anche delle reazioni non gravi e/o già note. Lo scopo è quello di completare il loro profilo di sicurezza.

Complessivamente, nell'anno 2009, sono state effettuate in Abruzzo 32 segnalazioni (22,4% del totale) riguardanti ADR da farmaci della lista del monitoraggio intensivo e il 12,5% di queste ha riguardato reazioni gravi. La Tabella 7 riporta tali segnalazioni.

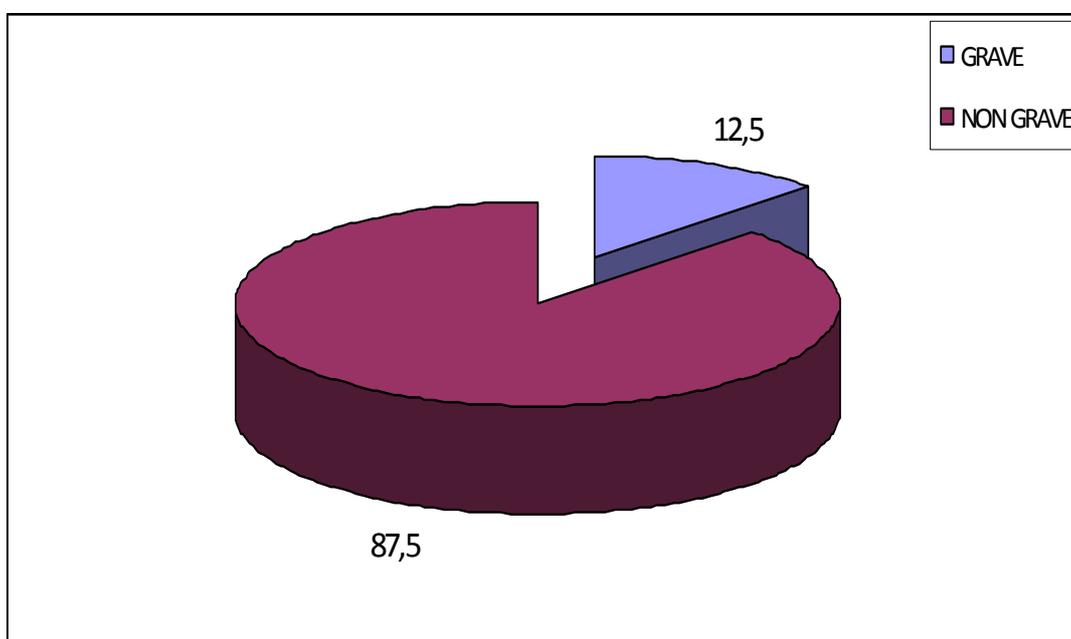


Tabella 7. Elenco ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Principio attivo	Descrizione ADR	Gravità	Effetto noto
Exenatide	Amilasi ematica aumentata	no	si
	Vomito	no	si
	Nausea, Vomito	no	si
	Colica addominale	no	si
	Dolore addominale, Lipasi aumentata	no	si
Dasatinib	Dispnea NAS, Versamento pleurico	no	si
	Gastrite emorragica	no	si
	Dispnea da sforzo, Versamento pleurico	no	si
Natalizumab	Dermatite, Afezioni eritematose non specificate, Febbre	no	si
	Sclerosi multipla recidivante-remittente	no	no
	Miastenia	no	no
	Sindrome influenzale, Febbre	no	si
	Miastenia	no	no
	Recidiva da sclerosi multipla	no	no
Sitagliptin	Vertigine, Disturbi visivi	no	si - no
	Gonfiore addominale, Dolore addominale	no	si
Lenalidomide	Neutropenia	si	si
	Neutropenia febbrile	si	si
	Neutropenia	no	si
	Epigastralgia, Neutropenia, Conta piastrinica diminuita	no	si
	Conta delle piastrine bassa	no	si
	Attacco di gotta	no	si
Peginterferone alfa-2a	Emorragia retinica	no	si
Ribavirina	Anemia	no	si
	Anemia	no	si
Sunitinib	Eruzione da farmaci eritroderma-simile	no	si
	Iperensione	no	si
	Mucosite, Trombocitopenia, Transaminasi aumentate	no	si
	Mucosite, Eruzione cutanea	no	si
Ketorolac	Shock	si	no
Sorafenib	Diarrea, Iperbilirubinemia	no	si - no
Clofarabina	Coma, Idrocefalo	si	no

CONCLUSIONI

Nel 2009 l'andamento delle segnalazioni spontanee nella Regione Abruzzo ha subito un'inversione di tendenza rispetto al trend seguito negli ultimi anni. Il calo delle segnalazioni nella ASL dell'Aquila trova una giustificazione nella necessità di svolgere attività più urgenti durante la fase di emergenza post-terremoto; altre sono probabilmente le criticità che hanno portato ad una riduzione delle segnalazioni nelle ASL di Avezzano-Sulmona e Lanciano-Vasto.

La diminuzione del numero di segnalazioni ha, per contro, comportato un aumento della percentuale delle reazioni gravi e non gravi ed una riduzione delle reazioni con gravità non definita. Si conferma anche per il 2009 lo scarso interesse alla segnalazione mostrato dai farmacisti, dagli specialisti e dai pediatri di libera scelta; non si registrano, inoltre, segnalazioni provenienti da cittadini/pazienti.

Ancora molto basso è il numero di medici che effettuano almeno una segnalazione di sospetta ADR, sebbene nel corso dell'anno si sia registrata la partecipazione di nuovi professionisti.

Una positiva e presumibile inversione di tendenza è prevista nel corso dell'anno 2010 grazie all'attivazione di un progetto di farmacovigilanza che si pone quale finalità il monitoraggio epidemiologico di reazioni avverse ed eventi avversi (evitabili) da farmaci nei pronto soccorsi.

Il progetto multicentrico vede la partecipazione delle regioni Lombardia (regione capofila), Veneto, Toscana, Campania e Abruzzo.

Nello specifico in Abruzzo il progetto partirà in via sperimentale nella ASL di Teramo per poi coinvolgere, negli anni successivi, le altre Aziende Sanitarie della Regione.