

***Farmacovigilanza:
le segnalazioni di reazioni avverse
da farmaci in Abruzzo nel 2011***

**A cura di:
Ilenia De Carlo
Fabio Lannutti**

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) per l'anno 2011 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.

L'anno 2010 ha fatto registrare una positiva inversione di tendenza grazie all'attivazione del progetto di farmacovigilanza Mereafaps avente quale finalità il monitoraggio epidemiologico di reazioni avverse ed eventi avversi evitabili da farmaci nei pronto soccorso. I nuovi dati presenti in questo report mostrano che il progetto multi regionale ha confermato anche per il 2011 le aspettative di un aumento qualitativo/quantitativo delle segnalazioni.

Tornando a ribadire che la Farmacosorveglianza è un progetto comune ed 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 e che le Reazioni Avverse da Farmaci (ADR) rappresentano ancora un'emergenza di salute pubblica, si auspica che con la maggiore integrazione ed efficacia del sistema da ottenersi con la prossima istituzione del Centro Regionale di Farmacovigilanza, si possa ulteriormente contribuire alla diminuzione della morbilità e della mortalità da ADR e, nello stesso tempo, consentire un importante risparmio sulla spesa sanitaria.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI

Sono di seguito riportati i dati riassuntivi della segnalazione spontanea nel 2011 nella Regione Abruzzo:

Popolazione: 1.342.366*
N. schede pervenute: 192 (di cui 16 da vaccini)
Tassi di segnalazione: 16,8 ADR/100.000 abitanti 3,4 ADR/100 medici**
N. segnalazioni ¹ (medici/farmacisti): 176 (175/1)
Schede con reazioni gravi: 54 (28%)

Fonte: * Dati Istat al 1.01.2011

**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-L'Aquila	15	309.820	4,8	1969	0,76
Lanciano-Vasto Chieti	68	397.123	17	2395	2,84
Pescara	9	323.184	2,8	1910	0,47
Teramo	100	312.239	32	1743	5,73
TOTALE	192	1.342.366	14,3	8017	2,4

* TOTALE (MMG-PLS-SPECIALISTI-OSPEDALIERI) da sistema TS ASR Abruzzo

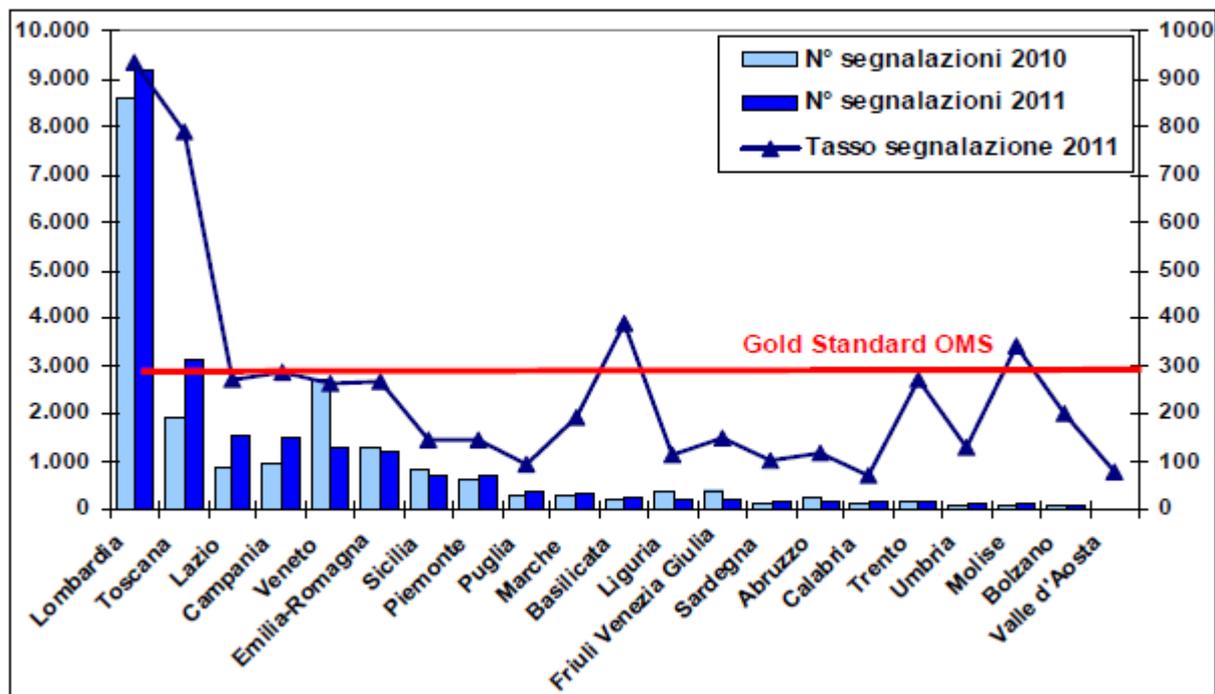
Va precisato che i dati riportati nel presente rapporto si riferiscono al giorno indice 31 dicembre 2011, data in cui è stata chiusa la raccolta delle segnalazioni, ciò al fine di poter predisporre l'annuale rapporto regionale sulla farmacovigilanza.

Per l'anno 2011, sono state effettuate 192 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (alla data del 31 dicembre 2011), con un decremento di segnalazioni rispetto all'anno precedente (-14,7%).

Le 192 schede registrate nel 2011 corrispondono, come indicato sopra, a un tasso di segnalazione di 14,3 ADR/100.000 abitanti.

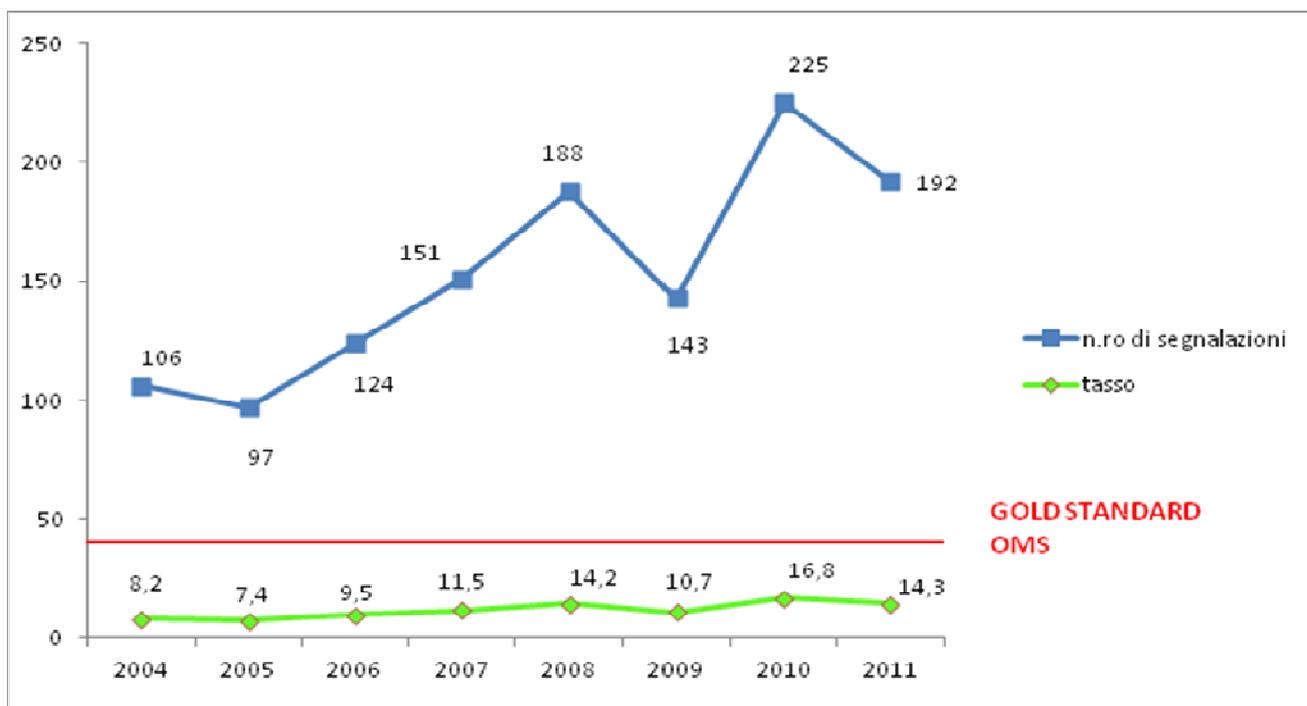
Figura 1. Distribuzione geografica del tasso di segnalazione per 1.000.000 abitanti

Periodo 2010-2011



L'andamento delle segnalazioni spontanee nel periodo 2004-2011 è illustrato nel grafico seguente.

Figura 2. Andamento temporale delle segnalazioni e del tasso per 100.000 abitanti (periodo 2004-2011)



Si noti che la discrepanza tra i dati riportati nel grafico delle segnalazioni a livello nazionale e quelli riportati nel grafico regionale è dovuta alla metodologia utilizzata per effettuare l'analisi delle segnalazioni. Infatti, la nostra

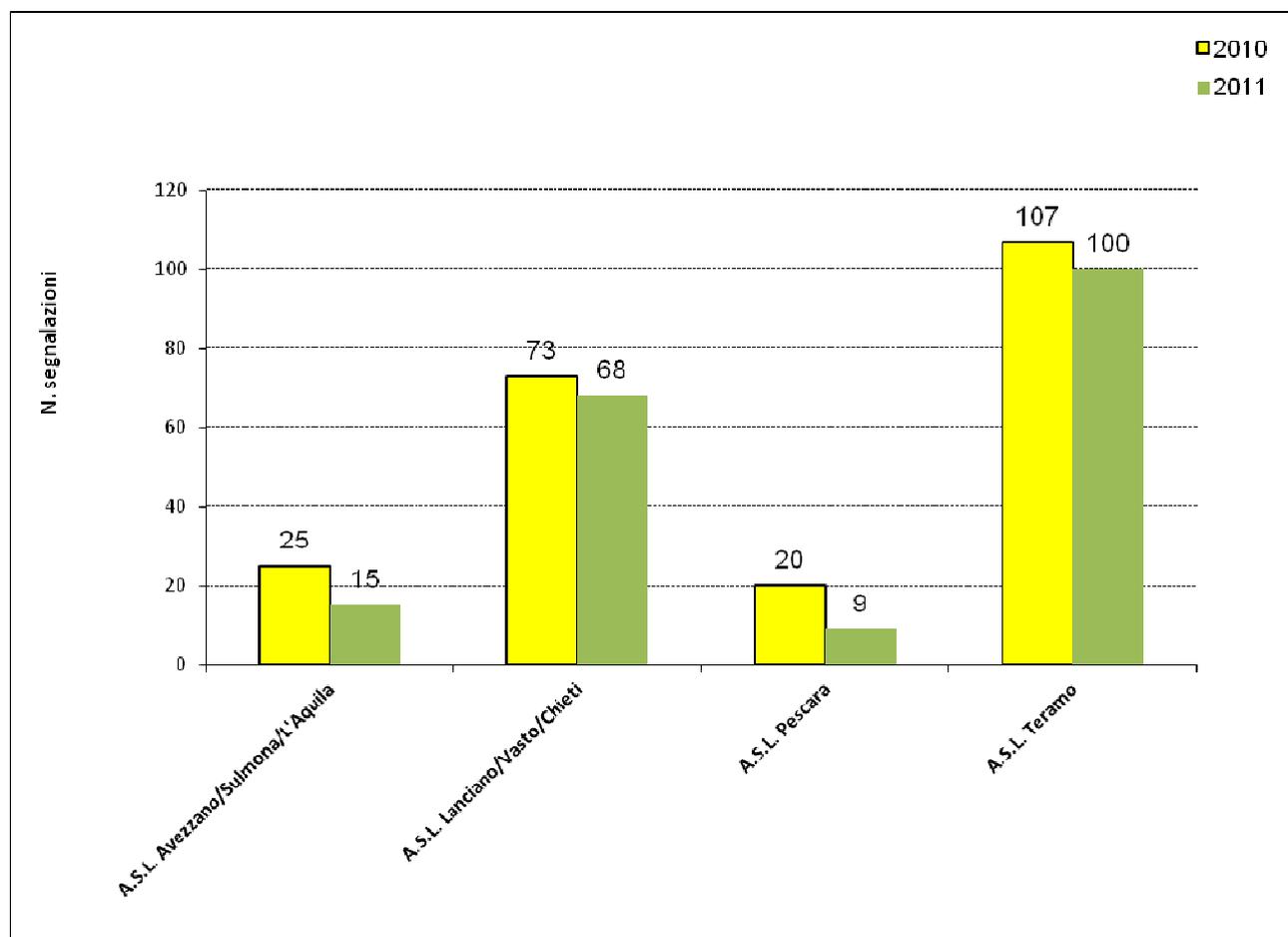
ricerca all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza non è stata basata sulla data di inserimento delle segnalazioni, bensì sulla data della reazione avversa. Tale scelta è motivata dal fatto che per riassetto organizzativo del progetto MEREAF, una buona parte delle schede compilate nel corso del 2011 non è pervenuta nel rispetto dei tempi tecnici al Responsabile Aziendale della Farmacovigilanza. Quindi, per fornire un dato che rispecchiasse fedelmente l'andamento della segnalazione spontanea, in particolare per il Progetto MEREAF, è stata operata questa scelta che verrà mantenuta anche per le successive analisi.

Analisi per Azienda

Il numero medio di segnalazioni per Azienda è di 48 con un minimo di 9 segnalazioni per la ASL di Pescara ed un massimo di 100 segnalazioni per la ASL di Teramo. Il dato regionale mostra una lieve flessione rispetto all'anno precedente, dovuta al forte calo del tasso di segnalazioni registrato nelle ASL di Pescara (-55%) e L'Aquila/Avezzano/Sulmona (-40%), mentre si mantengono pressoché invariate, in valore assoluto, le segnalazioni della ASL di Chieti/Lanciano/Vasto (-6,8%) e di Teramo (-6,5%), ASL in cui è ancora attivo il progetto multiregionale MEREAFaPS.

Nella Figura 3 è riportato il confronto per singole Aziende per il biennio 2010-2011.

Figura 3. Numero di segnalazioni per ASL: confronto 2010-2011



Analisi per sesso ed età

Dall'analisi dei dati riportati in Tabella 2 e in Figura 4 si evince che nel corso del 2011, 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.

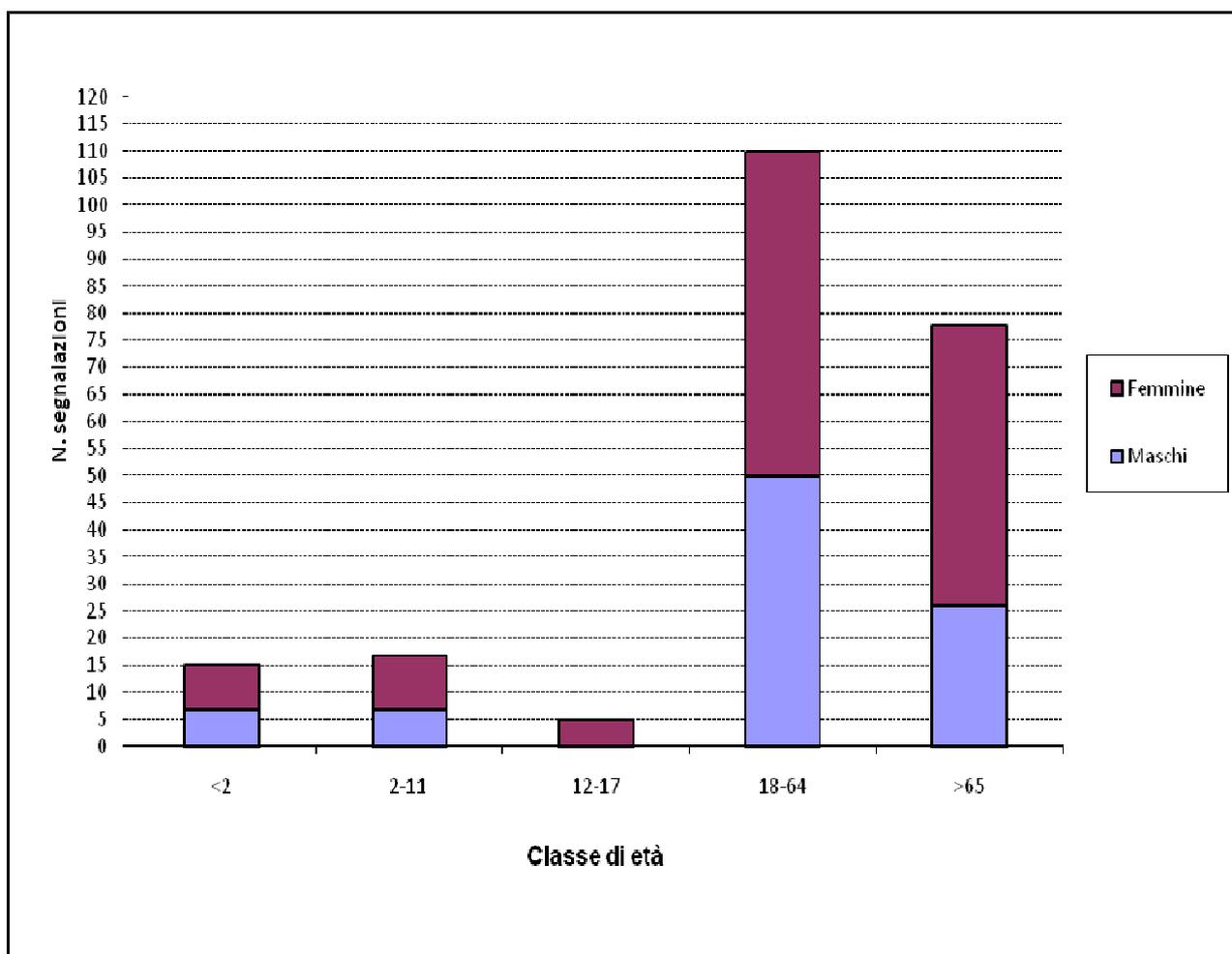
Relativamente alla segnalazione delle ADR in età pediatrica, il dato per il 2011 è in linea con quello del 2010.

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per sesso, anche nel 2011 prevale la segnalazione per il sesso femminile (109 vs 83).

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni				% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2010		2011		2010	2011
	M	F	M	F		
<2	7	8	7	5	6,7	6,2
2-11	7	10	6	7	7,5	6,8
12-17	0	5	1	3	2,2	2,1
18-64	50	60	34	64	48,9	56,2
>65	26	52	25	30	34,7	28,6
Totale	225		192		100%	100%

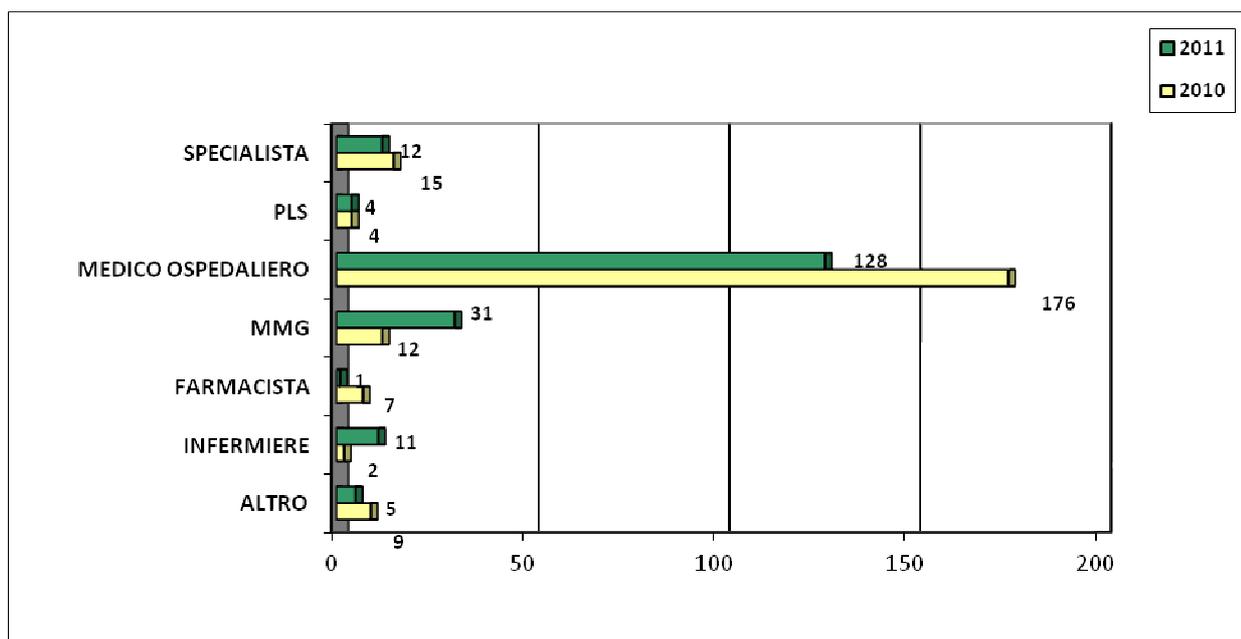
Figura 4. Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età – anno 2011



Analisi per fonte

Nel 2011 il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici ospedalieri con 128 segnalazioni. Aumentano, rispetto al 2010, le segnalazioni da parte dei medici di medicina generale (31 segnalazioni nel 2011 vs le12 del 2010) e va osservato il dato relativo alla segnalazione da parte degli infermieri (+450%) a fronte di un netto calo della segnalazione da parte dei farmacisti (-85,7%). Si conferma anche per quest'anno la mancanza di segnalazioni provenienti dai cittadini/pazienti. (Fig.5)

Figura 5. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione (periodo 2010-2011)



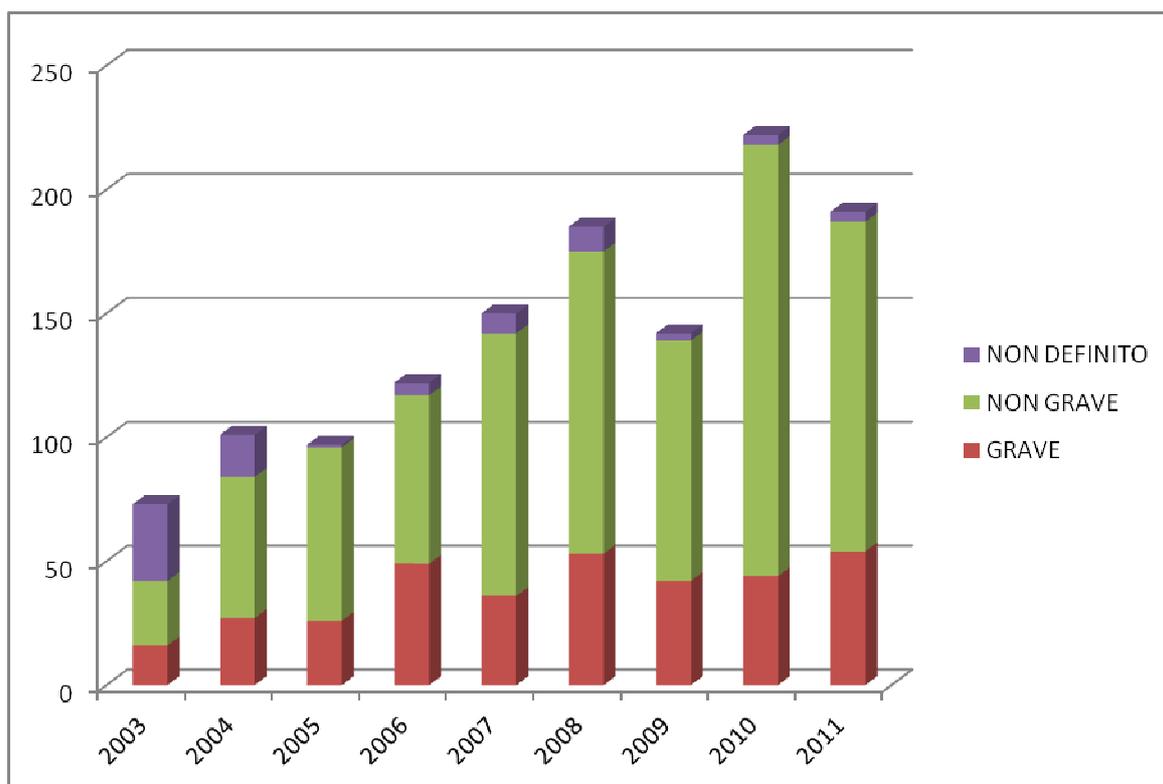
Analisi per gravità

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 2003-2011. Nella distribuzione non sono considerate le ADR che hanno avuto come esito il decesso per mantenere coerente il dato del 2011 rispetto a quello degli altri anni, in precedenza infatti il sistema le elaborava separatamente.

Nel 2011, rispetto all’anno precedente, si registra un aumento sia in valore assoluto sia in percentuale del numero di ADR Gravi. Un dato significativo è rappresentato dalla riduzione delle segnalazioni con gravità non definita che da 31 segnalazioni del 2003 passano a 4 segnalazioni nel 2010. Nel corso del 2011, la segnalazione con gravità non definita risulta invariata in valore assoluto, ma lievemente aumentata in termini percentuali rispetto al 2010 (2,1% vs 1,8%).

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

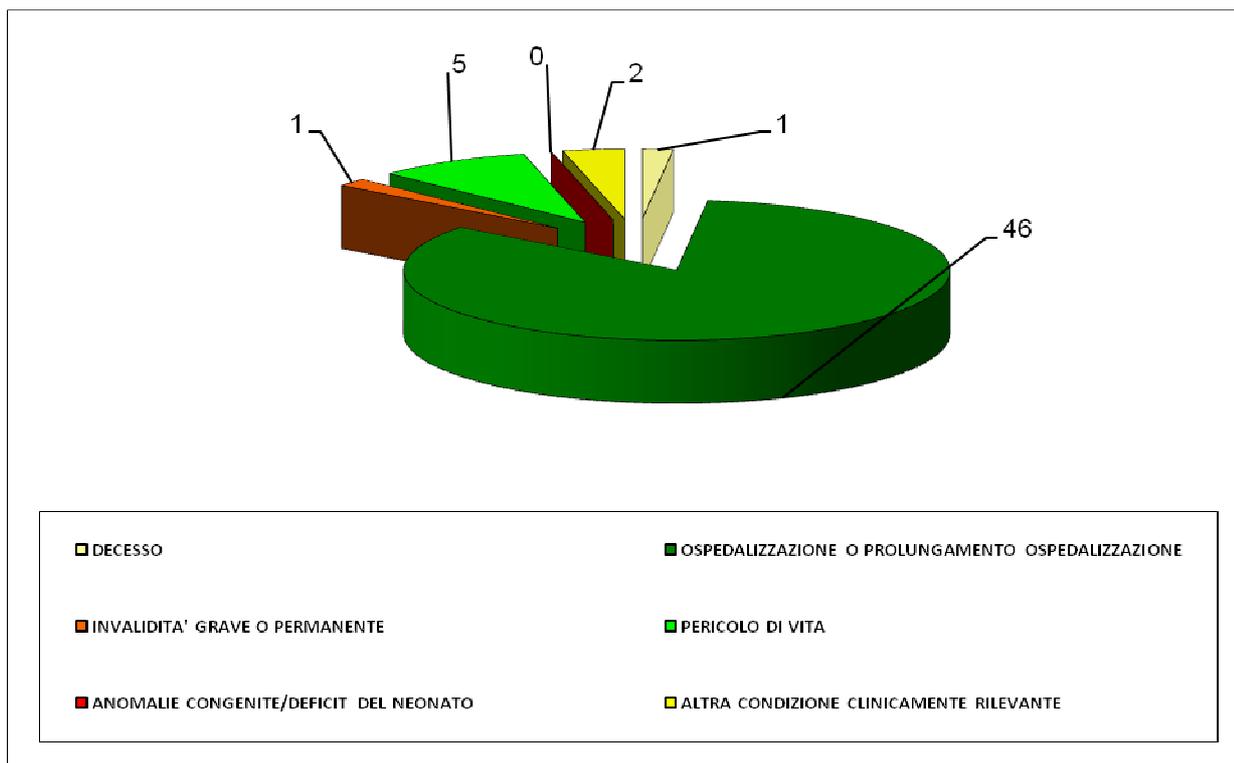


Analizzando in dettaglio i dati del 2011, delle 192 segnalazioni registrate il 28,6 % (corrispondente a 55 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi, in particolare ospedalizzazione - prolungamento di ospedalizzazione (Tabella 3. e Figura 7).

Tabella 3.

ADR GRAVI		55
DECESSO		1
OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE		46
INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE		1
PERICOLO DI VITA		5
ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT DEL NEONATO		0
ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE		2

Figura 7



Tra le segnalazioni gravi una è ad esito letale, le cui caratteristiche sono riportate nella Tabella 4.

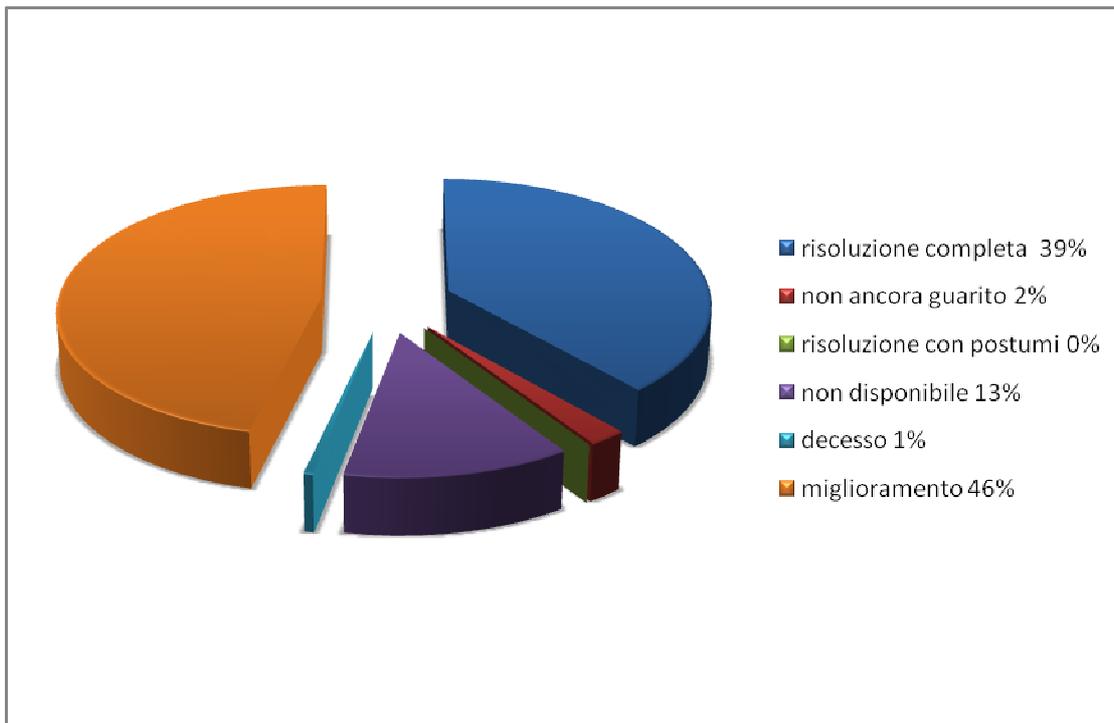
Tabella 4. Sospette ADR ad esito letale registrate nell'anno 2011

ASL	Età	Sesso	Descrizione ADR	Principio attivo (Specialità medicinale)	Effetto noto	Commento del segnalatore sulla causa della morte
TERAMO	72	M	Arresto cardiocircolatorio	Pemeterexed (Alimta)	no	Causa sconosciuta

Analisi per esito

Riguardo all'esito delle reazioni avverse, nel 2011 per il 39% dei casi (corrispondente a 74 segnalazioni) si è avuta una risoluzione completa e per il 46% dei casi (corrispondente a 98 segnalazioni) si è avuto un miglioramento dei sintomi. Nel 13% dei casi (corrispondente a 24 segnalazioni) l'esito della reazione avversa non è disponibile; solo in pochi casi, all'atto della compilazione della scheda, il paziente non era ancora guarito ed in nessun caso si è verificata una risoluzione con postumi (Figura 8).

Figura 8



ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA VACCINI

Nel corso del 2011 sono pervenute 16 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 24 del 2010), l'8,3% circa del totale (vs 11% del 2010). Di queste, il 6,25% (corrispondente a 1 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi.

Nella Tabella 4 sono riportati i vaccini segnalati nel corso dell'anno con la relativa 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, esantema, edema, orticaria, dispnea, dolore.

In un caso la reazione avversa segnalata non era riportata in scheda tecnica (dispnea per Infanrix).

Tabella 4. Elenco vaccini segnalati nel 2011

Vaccini	Nr. Segnalazioni	Nr. gravi	% gravi
Difterite-Hemophilus influenzae B-Pertosse-Poliomelite-Tetano-Epatite B	7	1	13%
Vaccino difterico, pertossico, poliomelitico, tetanico	2	0	50%
Vaccino pneumococcico	4	1	0%
Vaccino pneumococcico, antigene polisaccaridico purificato	2	0	0%
Morbillo, associazioni con parotite e rosolia, vivo attenuato	1	0	0%
Morbillo, associazioni con parotite, rosolia e varicella, vivo attenuato	3	0	0%
PAPILLOMAVIRUS (UMANO TIPI 6, 11, 16, 18)	1	0	0%

NOTA: La somma delle segnalazioni riportate in tabella non corrisponde al totale delle segnalazioni in quanto in alcune schede di segnalazione sono riportati come farmaco sospetto più di un vaccino; ciò vale anche per le reazioni indicate come gravi.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA FARMACI

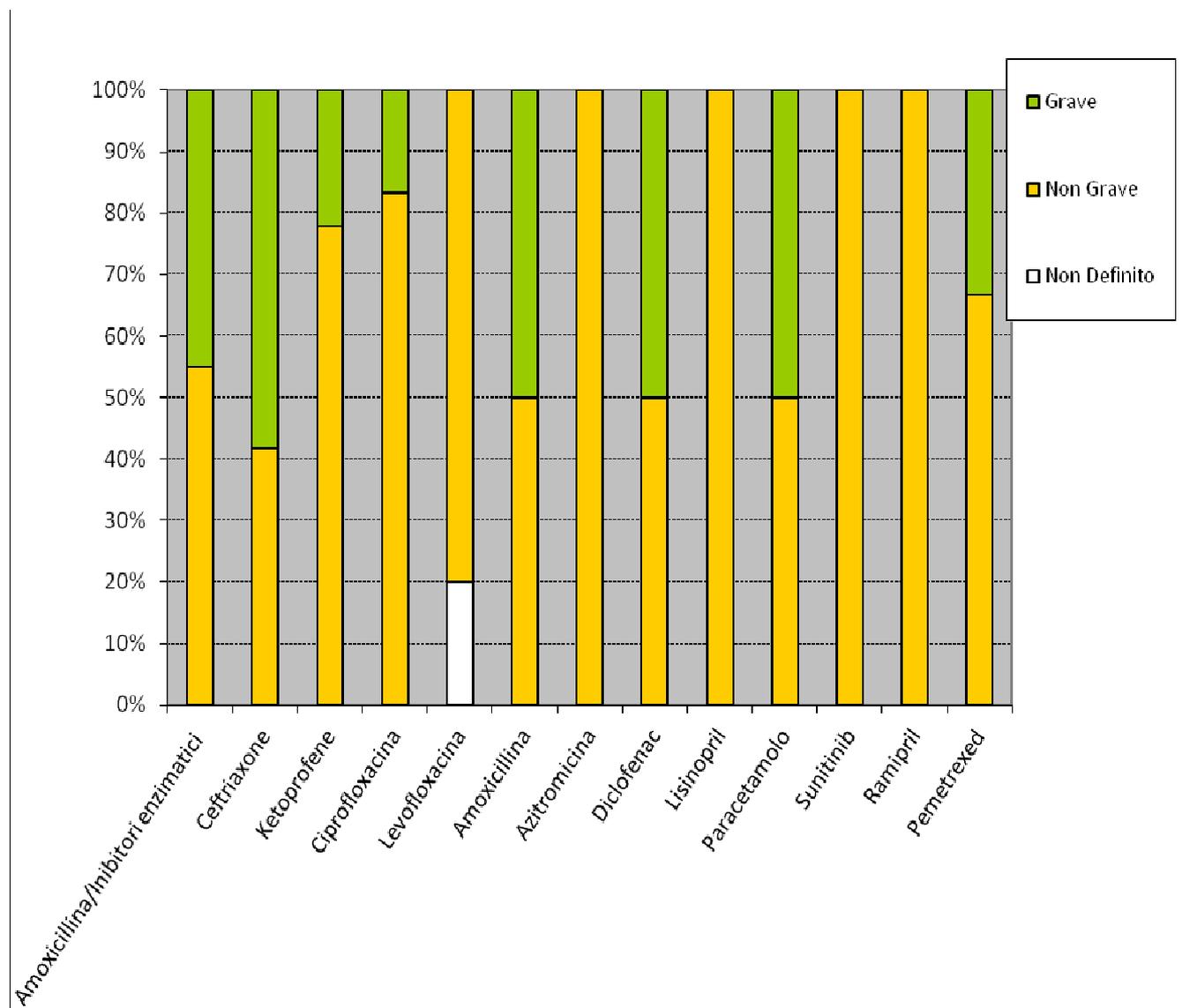
Nella Tabella 5 e nella Figura 10 sono riportati i principi attivi con il più elevato numero di segnalazioni di ADR inserite nell'anno 2011. Per ogni principio attivo è indicata la percentuale di segnalazioni gravi e la proporzione di segnalazioni con ADR gravi, non gravi e non definite.

La gran parte delle segnalazioni di ADR da farmaci riguarda la classe degli antimicrobici generali per uso sistemico, infatti alle prime posizioni si trovano l'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico, il ceftriaxone, la ciprofloxacina, la levofloxacina e l'amoxicillina non associata. Tra i farmaci più segnalati si posizionano al terzo posto il Ketoprofene ed all'ottavo il Diclofenac con 9 e 4 segnalazioni rispettivamente. Il Ceftriaxone, l'Amoxicillina, il Diclofenac ed il Paracetamolo sono, in proporzione al numero di segnalazioni, i farmaci con la percentuale più alta di ADR gravi. Seguono gli antineoplastici/immunomodulatori come il sunitinib ed il Pemetrexed che sono sottoposti a monitoraggio (ONCO - AIFA).

Tabella 5. Elenco principi attivi con il maggior numero di segnalazioni nel 2011

Principio attivo	Nr. Segnalazioni	Non Definito	Non Grave	Grave	% gravi
Amoxicillina/Inibitori enzimatici	20	0	11	9	45
Ceftriaxone	12	0	5	7	58,3
Ketoprofene	9	0	7	2	22,2
Ciprofloxacina	6	0	5	1	17
Levofloxacina	5	1	4	0	0
Amoxicillina	4	0	2	2	50
Azitromicina	4	0	4	0	0
Diclofenac	4	0	2	2	50
Lisinopril	4	0	4	0	0
Paracetamolo	4	0	2	2	50
Sunitinib	3	0	3	0	0
Ramipril	3	0	3	0	0
Pemetrexed	3	0	2	1	33,3

Figura 9. Gravità delle segnalazioni dei 13 principi attivi con il maggior numero di segnalazioni (anno 2011)



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
Amoxicillina/Inibitori enzimatici	si	Tachicardia
	si	Prurito
	no	Leucocitosi
	si	Orticaria generalizzata
	no	Dispepsia
	si	Vomito
	si	Edema
	si	Shock anafilattico
Amoxicillina	si	Eritema
	si	Edema
	si	Prurito
	no	Parestesia
Ceftriaxone	no	Dispnea
	si	Edema
	si	Prurito
	si	Shock anafilattico
	no	Ostruzione vie aeree
	no	Cianosi
	si	Orticaria
Ciprofloxacina	si	Orticaria
Ketoprofene	no	Melena
	no	Eritema
	no	Congiuntivite
Diclofenac	no	Dispnea
	si	Eritema
	si	Dolore addominale
Paracetamolo	si	Ipotensione
	si	Presincope ortostatica
	si	Edema dell'ugola
Pemetrexed	no	Arresto cardio-respiratorio

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 2011, sono state effettuate in Abruzzo 19 segnalazioni (9,9% del totale) riguardanti ADR da farmaci della lista del monitoraggio intensivo e il 15,8% di queste ha riguardato reazioni gravi (Figura 10). La Tabella 7 riporta tali segnalazioni.

Figura 10.

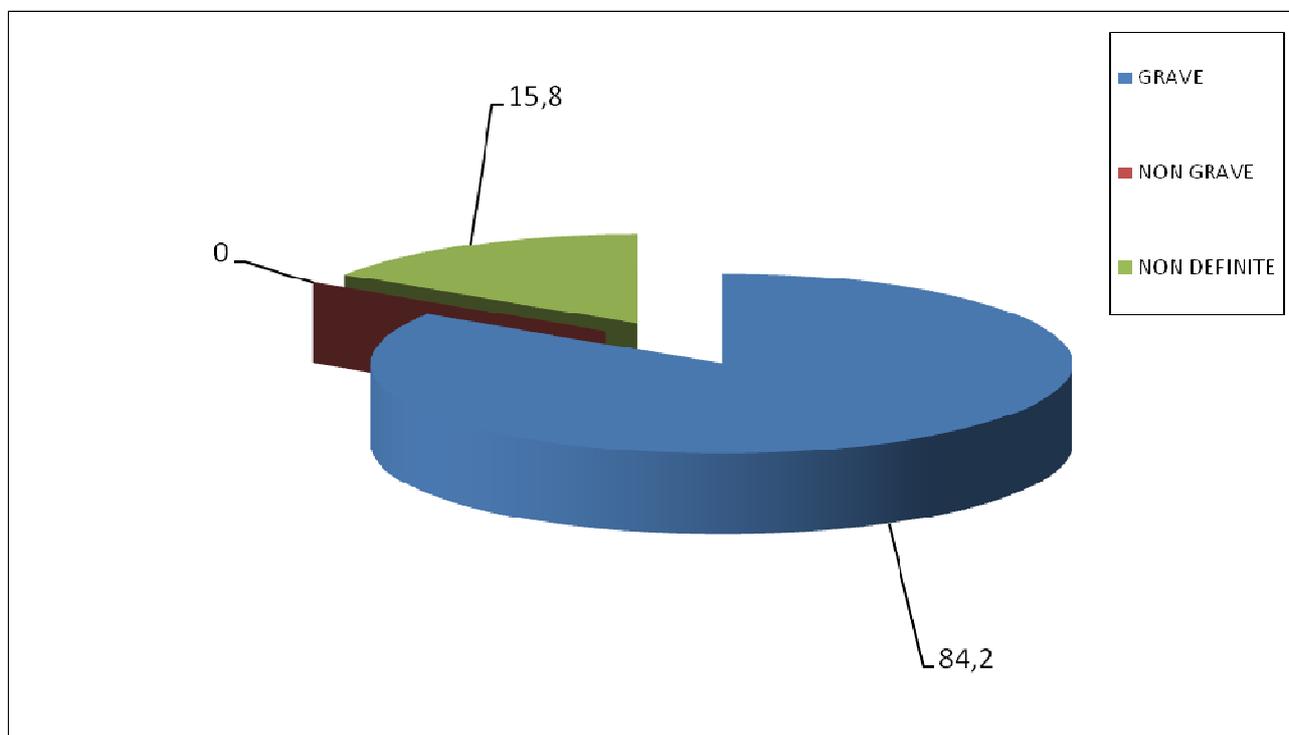


Tabella 7. Elenco ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Principio attivo	Descrizione ADR	Gravità	Effetto noto*
Bevacizumab	Broncospasmo	no	no
	Embolia polmonare	si	si
Exenatide	Epigastralgia	no	si
Cetuximab	Eruzione cutanea	no	si
	Mucosite	no	no
Natalizumab	Leucoencefalopatia multifocale	si	si
	Ipostenia	no	si
	Cefalea	no	si
	Dolore	no	no
	Vertigine	no	si
Sunitinib	Reazione cutanea	no	si
	Mucosite	no	si
	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare,	no	si
Abatacept	Reazione allergica acuta	si	si

*L'evento avverso è stato considerato come effetto noto sia che la scheda tecnica lo riporti come emerso durante gli studi clinici sia che lo riporti come emerso durante la fase post-marketing.

CONCLUSIONI

Nel 2011 l'andamento della segnalazione spontanea nella Regione Abruzzo ha subito una lieve flessione rispetto all'anno precedente, dovuta al forte calo del tasso di segnalazioni registrato nelle ASL di Pescara (-55%) e L'Aquila/Avezzano/Sulmona (-40%), mentre si mantengono pressoché invariate le segnalazioni della ASL di Chieti/Lanciano/Vasto (-6,8%) e di Teramo (-6,5%), ASL in cui è ancora attivo il progetto multiregionale MEREAFaPS.

A fronte di una riduzione del numero delle segnalazioni, si rileva un aumento della percentuale delle reazioni gravi (28,6% nel 2011 vs 22% del 2010). Resta invariato il numero delle reazioni con gravità non definita anche se il valore percentuale è lievemente aumentato (1,8% del 2010 vs 2,1% del 2011).

Come per gli anni precedenti, le segnalazioni hanno interessato principalmente la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni ed il dato generale mostra, per tutte le fasce d'età, un maggior coinvolgimento del sesso femminile.

Per quanto riguarda le segnalazioni in età pediatrica il dato del 2011 è sostanzialmente sovrapponibile: per la fascia sotto i 2 anni la percentuale di segnalazione sul totale è del 6,2% nel 2011 rispetto al 6,7% del 2010 e per la fascia 2-11 anni si passa dal 7,5% del 2010 al 6,8% del 2011. Rimane inalterato anche il dato per la fascia 12-17 (2,2% nel 2010 vs 2,1% del 2011). Complessivamente, le segnalazioni riferite ai bambini di età compresa tra 0 e 11 anni sono 25 (il 13% del totale) e di queste 15 segnalazioni (60%) riguardano i vaccini. Questo dato, rimanendo in linea con quello dell'anno precedente, suggerisce un possibile rischio di sottosegnalazione, in particolare per le ADR da farmaci, e accende i riflettori su un problema importante da sottoporre all'attenzione di tutti gli operatori sanitari. Infatti, dalla nascita fino all'età puberale i bambini sono i soggetti maggiormente esposti agli effetti tossici ed indesiderati da farmaci, a causa della non completa maturazione del corredo enzimatico che può portare al manifestarsi di ADR non assimilabili a quelle dell'adulto. Se si considera la scarsità di dati sperimentali circa il profilo di rischio/beneficio dei farmaci in questa fascia d'età ed il diffuso impiego "off-label" in pediatria, si comprende come una maggiore attenzione in questo ambito, in particolare da parte dei pediatri di libera scelta, possa facilitare l'identificazione di segnali d'allarme su possibili effetti avversi non noti, la valutazione del loro impatto sulla salute e sulla qualità di vita, consentendo da una parte di ridurre il rischio per la salute dei pazienti e dall'altro un risparmio delle risorse impegnate per la cura delle ADR.

Relativamente alla fonte di segnalazione, si osserva anche per il 2011 una bassa partecipazione da parte di farmacisti, specialisti e pediatri di libera scelta, con un decremento nella segnalazione proveniente da tutte e tre le fonti, rispetto all'anno precedente; non si registrano segnalazioni provenienti da cittadini/pazienti, mentre si riscontra un dato positivo relativamente alla segnalazione da parte dei medici di medicina generale, infatti, nel 2011 sono 31 le segnalazioni provenienti da questa fonte contro le 12 del 2010 (+158%).

La prima fonte di segnalazione si conferma essere, anche per quest'anno, quella dei medici ospedalieri e ciò è spiegabile con la partecipazione degli stessi ai progetti di *FV* attiva attualmente in corso. Un dato interessante è l'incremento della segnalazione da parte degli infermieri che, coinvolti negli stessi progetti dei medici ospedalieri, mostrano una particolare attenzione verso questa attività e, a tal fine, potrebbero rivelarsi un'importante risorsa avendo loro anche la possibilità di trovarsi maggiormente a contatto con i pazienti.

Una riflessione simile potrebbe essere allargata ai medici di medicina generale, per i quali sarebbero utili progetti di *FV* attiva in modo da implementare l'attività di segnalazione ed allo stesso tempo

sensibilizzare il cittadino al fine di una maggiore attenzione all'utilizzo del farmaco e dei possibili effetti avversi correlati.

In conclusione, i dati riportati in questo report mostrano che nonostante l'avvio di progetti di farmacovigilanza ed il conseguente incremento della segnalazione, la regione Abruzzo soffre ancora di un tasso di segnalazione ben al di sotto del gold standard, rivelando così la ancora scarsa sensibilizzazione in tema di farmacovigilanza e la necessità di mettere in atto programmi di formazione/informazione che possano spingere ad un maggior coinvolgimento degli operatori sanitari, nonché dei cittadini.