



Aiutaci a rendere
i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

La farmacovigilanza e la piattaforma Vigifarmaco per la segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaco

Edizione 2017

Codice Evento ECM Piemonte: 26036



Il Programma





Programma

1. Introduzione alla Farmacovigilanza

3. La segnalazione online attraverso la Piattaforma Vigifarmaco

2. Classificazione delle reazioni avverse a farmaco

4. Esercitazione a piccoli gruppi sulla segnalazione di alcuni casi clinici

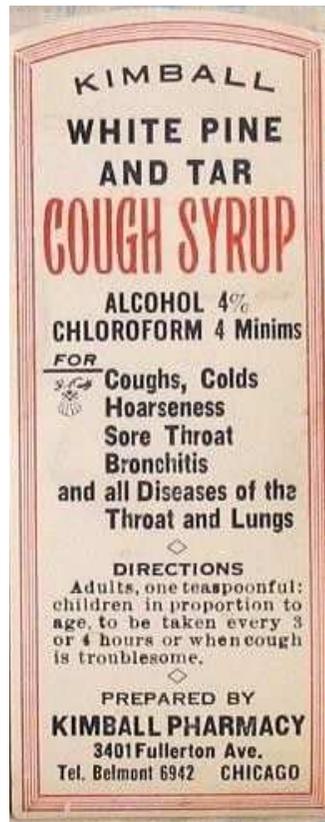
5. Valutazione finale ECM

Esempi storici di danno da farmaci





Cloroformio

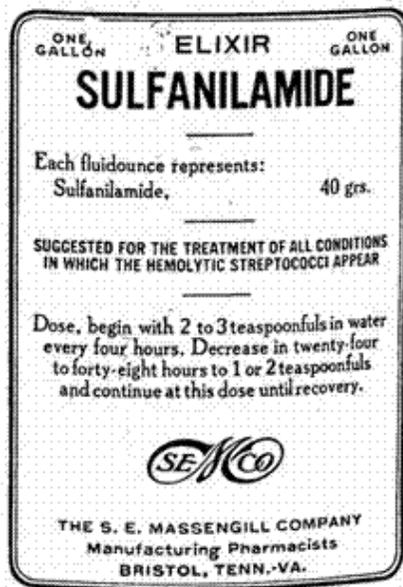


- Sintetizzato nel 1831 fu utilizzato per la prima volta come narcotico da J.Young Simpson nel 1847.
- Decesso di una ragazza di 15 anni nel 1848.
- Dimostrazione di possibile causa di fibrillazione ventricolare negli animali da esperimento nel 1911.
- Utilizzato nell'80-95% di tutte le narcosi in Germania e Inghilterra tra il 1865 e il 1920.
- Prevalenza casi fatali da cloroformio 1/3.000-1/6.000 vs. etere 1/14.000-1/28.000 [Killian, 1934].
- Introduzione di protossido d'azoto e scoperta esobarbital nel 1932.
- Cessazione impiego cloroformio nel 1976.



Sulfanilamide

- USA 1937 – Avvelenamento di massa (epato e nefrotossicità).
- 107 persone di cui 76 neonati minori di 2 mesi.
- Nuova formulazione liquida di sulfanilamide che utilizzava come diluente un solvente organico, il glicole dietilenico.
- L'eccipiente non era mai stato saggiato sugli animali o sull'uomo.
- Autorità regolatorie non richiedevano prove di tossicità per le sostanze medicinali.
- Glicole dietilenico, altamente tossico, è impiegato come antigelo nei motori automobilistici.



RISK Management

Aspirina

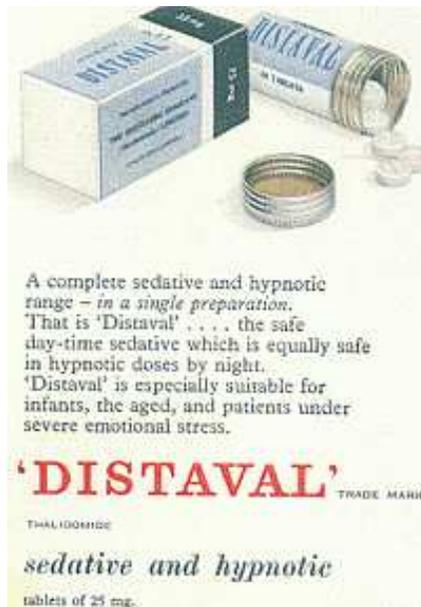


- Ipotesi di melena indotta da aspirina [Douthwaite, 1938].
- 13 pazienti su 16 sottoposti a gastroscopia hanno sviluppato da lieve iperemia a intensa congestione con emorragia della sottomucosa gastrica.
- Severa emorragia da assunzione di aspirina a stomaco vuoto [1939].
- 1.000 gastroscopie, nessuna osservazione di lesione della mucosa gastrica [Paul, 1943].
- Aspirina causa di ematemesi nel 33% dei casi in cui era esclusa ulcera peptica, K gastrico e cirrosi epatica; 15-20% dei casi di ematemesi.
- Da evitare nei pazienti con ulcera peptica causa gastrolesività [Muir, 1955].



Talidomide

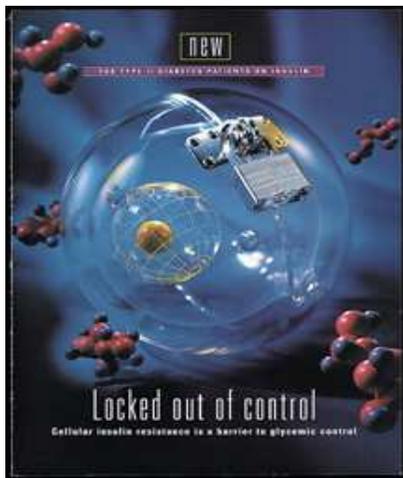
- Richiesta brevetto a OMS nel 1954 da parte di Grünenthal.
- Sperimentazione per 2 anni su 300 pazienti, nessun evento avverso.
- In commercio in Germania dal 1957 [Contergan®].
- Sospetto di anomalie fetali [Lenz, 1961 – McBride, 1961].
- 1500 casi di focomelia tra il 1957 e il 1961.
- Ritiro dal mercato a dicembre 1961.
- RR di focomelia 2.000:1 (20% esposti vs. 0,01% non esposti) [Mellin, 1962].
- Finestra teratogena 34°-50° giorno dal concepimento – incompleto sviluppo gambe e/o braccia.
- Stima di 10.000-20.000 bambini focomelici.





Troglitazone

- Approvazione FDA nel 1997.
- Primo ipoglicemizzante orale della classe dei glitazoni.
- 1,6 Mpersone anno sottoposte a terapia durante il periodo di commercializzazione
- 158 articoli pubblicati in letteratura che associavano troglitazone ad epatotossicità.
- Rischio già conosciuto al momento della AIC; warning su accurato monitoraggio della funzionalità epatica.
- Commercializzazione di pioglitazone [1999] e rosiglitazone [2000].
- Ritiro dal mercato il 22 marzo 2000.
- Successivi problemi per rosiglitazone [ritirato] e pioglitazone.





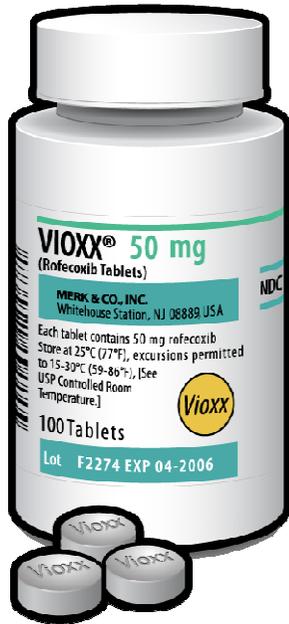
Cerivastatina

- Inibitore della HMG-CoA reduttasi introdotto in commercio nel 1998 (5 statine già sul mercato).
- Elevazione della CPK e rari casi di miopatia e rabdomiolisi.
- Alcuni casi mortali, principalmente dovuti a rabdomiolisi ed insufficienza renale acuta.
- Warning di FDA su controindicazione dell'associazione con gemfibrozil, riduzione dose massima a 0,4 mg [dicembre 1999].
- Dear Doctor Letter di FDA [maggio 2001].
- La co-prescrizione di cerivastatina e gemfibrozil continua.
- Important Drug Warning Bayer 8 agosto 2001.
- Delle 71 segnalazioni italiane relative al 2001, 67 sono successive al 15 agosto.





Rofecoxib



- FANS inibitore selettivo della COX-2.
- Approvazione FDA del 20 maggio 1999.
- Aumento di 4-5 volte incidenza di infarto miocardico vs. naproxene [Bombardier C, 2000].
- Diversi studi osservazionali evidenziano tale rischio [Mukherjee D, 2001].
- Warning FDA [2002].
- Studio APPROVe (Adenomatous Polyp PRevention On Vioxx study): 2.586 soggetti randomizzati rofecoxib 25 mg/die o placebo; incremento RR di eventi cardiovascolari (attacco cardiaco e ictus) a partire da 18 mesi di trattamento.
- Ritiro volontario dal mercato il 30 settembre 2004 [valdecoxib, 2005].



Sicurezza dei farmaci in commercio





Anni sul mercato

$$\mu = 9,6$$

$$\sigma = 10,9$$

$$M_e = 5,5$$

Esempi di farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza

Principio attivo	Anno AIC ¹	Anno del ritiro	Motivo del ritiro	Anni sul mercato
Talidomide	1957	1961	Teratogenicità	5
Benoxaprofene	1980	1961	Epatotossicità	2
Suprofen	1980	1986	Nefrotossicità	6
Nomifensina	1976	1986	Anemia emolitica	10
Practololo	1970	1976	Sindrome oculomucocutanea	6
Triazolam	1979	1991	Depressione, amnesia	12
Temafloxacin	1992	1992	Tossicità epatica, anemia emolitica	4 mesi
Flosequin	1992	1993	Aumento mortalità	1
Fenfluramina	1973	1997	Valvulopatia cardiaca	25
Terfenadina	1985	1997	Aritmie ventricolari, interazioni	12
Mibefradil	1997	1998	Interazioni farmacologiche	1
Grepafloxacin	1997	1999	Prolungamento dell'intervallo QT	2
Astemizolo	1988	1999	Tossicità cardiovascolare	11
Cisapride	1993	2000	Aritmie	7
Fenilpropanolamina	1959	2000	Ictus emorragico	41
Troglitazone	1996	2000	Tossicità epatica	4
Rapacuronio Bromuro	1999	2001	Broncospasmo	2
Cerivastatina	1999	2001	Rabdomiolisi	2
Benzbromarone	1976	2003	Tossicità epatica	27
Rofecoxib	1999	2004	Tossicità cardiovascolare	5
Valdecoxib	2001	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	4
Parecoxib	2002	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	3
Veralipride	1979	2007	Disturbi extrapiramidali, disturbi psichiatrici	28

¹: Autorizzazione all'immissione in commercio

Tratto da "Reazioni avverse a farmaci - Sospetto e diagnosi" - Caputi, De Ponti, Pagliaro - Raffaello Cortina Editore



Che significato ha l'autorizzazione all'immissione in commercio?

L'ottenimento di una registrazione per un nuovo farmaco significa semplicemente che l'autorità che ha concesso la licenza non ha identificato alcun rischio ritenuto inaccettabile.

Ciò non significa che tale farmaco sia sicuro nella futura pratica clinica.

William Howard Wallace "Bill" Inman



What does safety mean ?

Although medical products are required to be safe, safety does not mean zero risk.

A safe product is one that has reasonable risks, given the magnitude of the benefit expected and the alternatives available.

All participants in the medical product development and delivery system have a role to play in maintaining this benefit-risk balance by making sure that products are developed, tested, manufactured, labeled, prescribed, dispensed, and used in a way that maximizes benefit and minimizes risk.

Managing the risks from medical product use – Creating a risk management framework - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration - May 1999

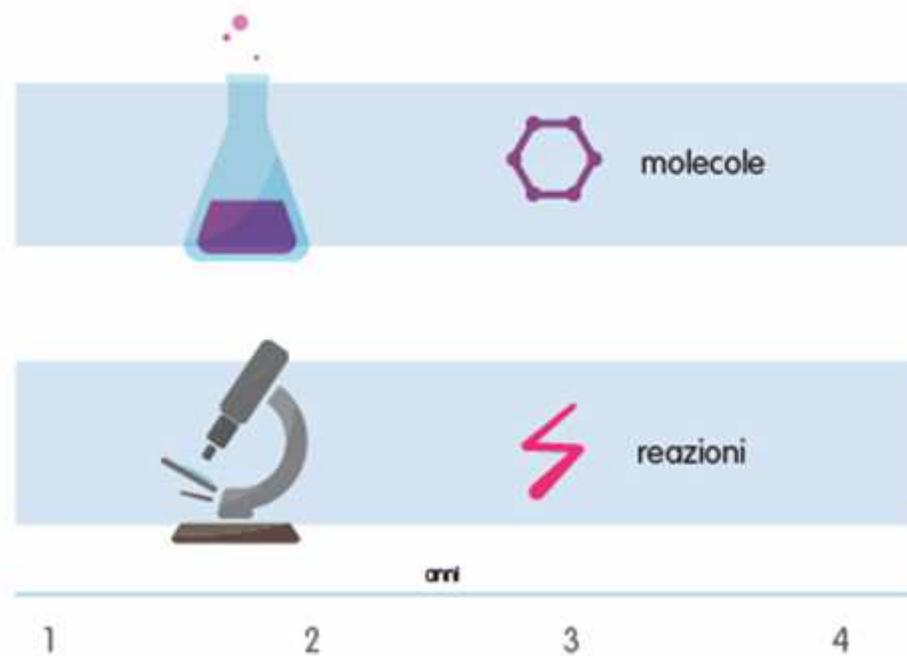


La nascita del farmaco

Si svolgono in laboratorio, le nuove molecole vengono studiate "in vitro", su cellule riprodotte in provetta.

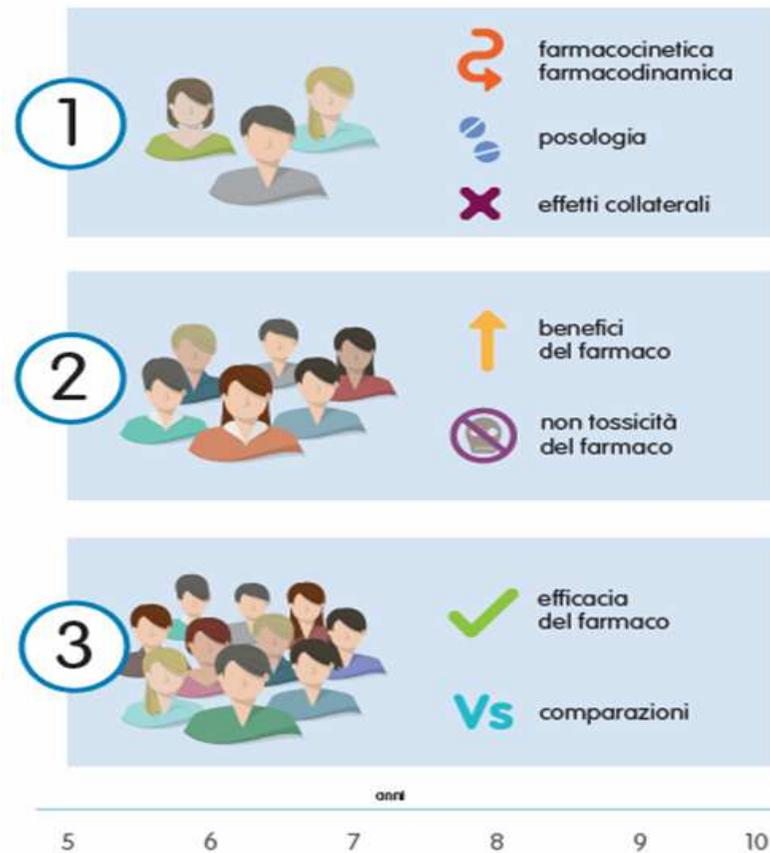
Delle circa 10.000 sostanze individuate annualmente da medici e ricercatori solo il 2,5% viene ammesso alla fase successiva.

Fase pre-clinica



La nascita del farmaco

Fase clinica





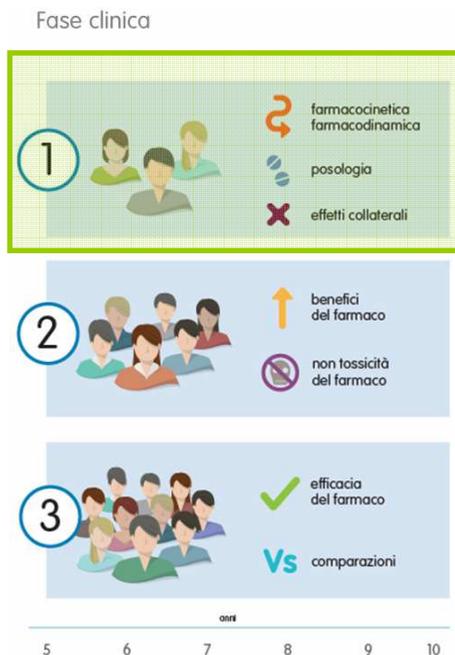
Trial Clinici – Fase I

In questa fase vengono avviati gli studi sui meccanismi di farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e di farmacodinamica (meccanismo d'azione).

Si valutano i cosiddetti effetti collaterali, ossia le possibili azioni del farmaco a carico di altri organi o funzioni dell'organismo.

Questa fase serve poi a comprendere quale sarà la dose migliore da utilizzare nelle fasi successive.

Gli studi di fase I prevedono il coinvolgimento di **poche decine di pazienti**, di solito volontari sani o, in oncologia, di casi con la malattia in uno stadio molto avanzato.





Trial Clinici – Fase II

Nello studio di fase II (definito anche terapeutico-esplorativo) comincia ad essere indagata l'attività del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano i benefici curativi desiderati, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri considerati indicatori della salute del paziente (ad esempio, la pressione sanguigna).

Questa seconda fase di studio serve, quindi, a dimostrare la non tossicità e l'attività della nuova molecola sperimentale.

Dura circa un paio d'anni ed i pazienti coinvolti sono **poche centinaia**, strettamente monitorati e accuratamente selezionati, con patologia in cui il farmaco è elettivamente indicato.





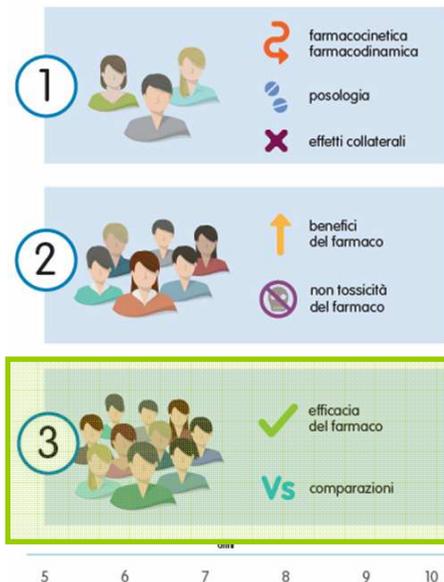
Trial Clinici – Fase III

Nello studio di fase III (o terapeutico-confermatario) viene valutata l'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza; spesso il nuovo farmaco viene messo a confronto con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

Obiettivo è la conferma di efficacia e tollerabilità del farmaco in numero elevato di pazienti (ricerche allargate in molti centri) e la definizione del profilo terapeutico: posologia, indicazioni, controindicazioni, interazioni con altri farmaci, effetti secondari, precauzioni.

I pazienti coinvolti sono **diverse centinaia, se non addirittura migliaia**, e la durata è di 2-4 anni.

Fase clinica





Limiti quantitativi

- L'assenza di comparsa di un evento avverso in una serie di pazienti esposti ad un farmaco in un trial clinico può essere dovuta alla rarità dell'evento stesso e non vuol dire che questo non possa insorgere in seguito.
- La media dei pazienti arruolati nei trial clinici di fase III nell'anno 1994 è stata 2.128 in Europa, 2.732 nei paesi extra-europei e 1.851 in Giappone.
- Il danno epatico rappresenta la prima causa di ritiro dei farmaci dal commercio, data la sua rarità.



Legge di Hanley [regola del tre]

Per avere il 95% di certezza di osservare un evento avverso è necessario trattare un numero di pazienti pari a tre volte la frequenza attesa dell'evento

Reazione avversa con una incidenza attesa di:		Numero di pazienti da osservare per individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse		
		1	2	3
<i>molto comune</i>	1 su 10	-	-	-
<i>comune</i>	1 su 100	300	480	650
<i>non comune</i>	1 su 200	600	960	1.300
	1 su 1.000	3.000	4.800	6.500
<i>rara</i>	1 su 2.000	6.000	9.600	13.000
	1 su 10.000	30.000	48.000	65.000
<i>molto rara</i>	1 su 20.000	60.000	960.000	130.000

99% di certezza ⇒ Legge di Poisson [regola del 4,6]



Limiti qualitativi

- La **popolazione esposta** al farmaco (quella che effettivamente ne farà uso dopo l'immissione in commercio) differisce considerevolmente dalla **popolazione studiata** nei trial clinici, fatto inevitabile proprio per la struttura degli studi clinici.
- La popolazione studiata è, infatti, estremamente ristretta a causa dei numerosissimi criteri di inclusione ed esclusione, impliciti ed espliciti.



Indicazione d'uso

- Nei trial clinici si seleziona la malattia per la quale il farmaco viene utilizzato. L'indicazione come criterio d'inclusione negli studi è spesso artificiale, sia qualitativamente (una sola malattia) sia quantitativamente (un solo grado di gravità) e la dose è indicata a priori.
- Nella popolazione esposta si arriva (spesso) ad usare il farmaco per patologie diverse da quelle considerate negli studi di fase III.



Dose e modalità d'uso

- Una volta in commercio il farmaco viene prescritto e utilizzato a dosi variabili e può essere somministrato attraverso vie o modalità diverse da quella prevista.
- Errori potenzialmente in grado di indurre eventi avversi possono essere effettuati nella compilazione della ricetta, nella dispensazione da parte del farmacista, nella distribuzione in ospedale, nell'assunzione da parte del paziente, nella somministrazione da parte di un infermiere, nell'orario di assunzione, ...



Compliance

- La fedeltà con la quale il paziente segue lo schema posologico indicato dal medico varia nella popolazione generale rispetto a quella degli RCT.
- Per esempio, se un paziente dimentica di prendere una dose di farmaco può pensare di rimediare assumendone una dose doppia contemporaneamente.



Sesso ed età

- Sebbene rappresentino più del 50% della popolazione mondiale e consumino più farmaci e per un tempo maggiore, le donne sono state rappresentate in numero insufficiente negli studi clinici, in particolare per motivi connessi alla riproduzione e alla menopausa.
- Tra gli esclusi vi sono anche i neonati, i lattanti, i bambini, spesso gli adolescenti e ancora più spesso anziani e grandi anziani.
- Tali esclusioni rendono potenzialmente eccessiva la dose registrata per questi soggetti.



Farmaci concomitanti

- La presenza di alcune terapie concomitanti costituisce un criterio di esclusione nei trial clinici, sebbene la monoterapia nella popolazione sia un fenomeno piuttosto raro.
- Le interazioni tra farmaci saranno difficilmente identificate prima della commercializzazione e la maggior parte di esse saranno evidenziate grazie alla segnalazione spontanea.
- Mibefradil in meno di 1 anno si dimostrò che interagiva con almeno 25 farmaci (Ruth SoRelle. Circulation. 1998;98:831-2).



Comorbilità

- E' assai spesso un criterio d'esclusione per gli studi clinici controllati, sebbene un medico si trovi quotidianamente a gestire pazienti affetti da più patologie.
- L'età avanzata, nella maggioranza dei soggetti >65 anni, è caratterizzata dalla coesistenza nello stesso individuo di multiple patologie legate all'invecchiamento, fenomeno legato per di più ad un aumento età correlato delle patologie croniche.
- La maggioranza delle persone tra 65 e 79 anni presenta 4,9 malattie, mentre nei soggetti con più di 80 anni il numero delle patologie è 5,4.



Cause di esclusione da RCT

Harriette Van Spall e colleghi delle Università di Toronto e Ottawa hanno riesaminato i criteri di eleggibilità di 283 RCT, pubblicati sulle riviste scientifiche a maggior impact factor.

Di tutti i criteri di esclusione, solo il 47,2% è stato classificato come «fortemente giustificato» nel contesto dello studio.

Table 2. Categories of Exclusion Criteria

Exclusion Criteria	No. (%) of Trials*
Inability to give informed consent	242 (85.5)
Age, y	204 (72.1)
<16	170 (60.1)
>65	109 (38.5)
Sex	133 (47.0)
Related to female sex	111 (39.2)
Female sex	19 (6.7)
Pregnancy	90 (31.9)
Lactation	41 (14.5)
Lack of contraception use	25 (8.8)
Menopausal status	11 (3.9)
Related to male sex	22 (7.8)
Medical comorbidities	230 (81.3)
Unspecified medical condition	87 (30.9)
Nephrological	74 (26.1)
Infectious	69 (24.4)
Cardiac	69 (24.4)
Hepatic	63 (22.3)
Hematological	59 (20.8)
Malignancy	46 (16.3)
Neurological	43 (15.2)
Endocrine	43 (15.2)
Psychiatric	42 (14.8)
Substance abuse	37 (13.1)
Cerebrovascular	35 (12.4)
Decreased life expectancy	34 (12.1)
Poorly controlled hypertension	28 (9.9)
Physical disability or functional status	31 (11.0)
Pulmonary	29 (10.2)
HIV or AIDS	25 (8.9)
Rheumatological	22 (7.8)
Cognitive impairment	22 (7.8)
Musculoskeletal	13 (4.6)
Peripheral vascular	12 (4.2)
Dermatological	11 (3.9)
Medication-related	153 (54.1)
Socioeconomic status	39 (13.8)
Communication or language barrier	30 (10.6)
Participation in other trials	20 (7.1)
Ethnicity	6 (2.1)

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.

*Denominator is category-specific.



REVIEW

JAMA
The Journal of the American Medical Association

Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals
A Systematic Sampling Review

Harriette C. C. Van Spall, MD
Andrew Loren, MD
Alex Kim, PhD
Robert A. Fowler, MD, MS

Context Selective eligibility criteria of randomized controlled trials (RCTs) are vital to trial feasibility and internal validity. However, the exclusion of certain patient populations may lead to impaired generalizability of results.

Objective To determine the nature and extent of exclusion criteria among RCTs published in major medical journals and the contribution of exclusion criteria to the representation of certain patient populations.

Data Sources and Study Selection The MEDLINE database was searched for RCTs published between 1994 and 2006 in certain general medical journals with a high impact factor. Of 4827 articles, 283 were selected using a series technique.

Data Extraction Trial characteristics and the details regarding exclusions were extracted independently. All exclusion criteria were graded independently and in duplicate as either strongly justified, potentially justified, or poorly justified according to previously developed and pilot-tested guidelines.

Data Synthesis Common medical conditions formed the basis for exclusion in 81.3% of trials. Patients were excluded due to age in 72.1% of all trials (60.1% in pediatric populations and 38.5% in older adults). Individuals receiving commonly prescribed medications were excluded in 54.1% of trials. Conditions related to female sex were grounds for exclusion in 39.2% of trials. Of all exclusion criteria, only 47.2% were graded as strongly justified in the context of the specific RCT. Exclusion criteria were not reported in 12.0% of trials. Multivariable analyses revealed independent associations between the total number of exclusion criteria and drug intervention trials (risk ratio, 1.35; 95% confidence interval, 1.11-1.65, P = .003) and between the total number of exclusion criteria and multicenter trials (risk ratio, 1.26; 95% confidence interval, 1.06-1.52, P = .009). Industry-sponsored trials were more likely to exclude individuals due to concomitant medication use, medical comorbidities, and age. Drug intervention trials were more likely to exclude individuals due to concomitant medication use, medical comorbidities, female sex, and socioeconomic status. Among such trials, justification for exclusions related to concomitant medication use and comorbidities were more likely to be poorly justified.

Conclusions The RCTs published in major medical journals do not always clearly report exclusion criteria. Women, children, the elderly, and those with common medical conditions are frequently excluded from RCTs. Trials with multiple centers and those involving drug interventions are most likely to have extensive exclusions. Such exclusions may impair the generalizability of RCT results. These findings highlight a need for careful consideration and transparent reporting and justification of exclusion criteria in clinical trials.

JAMA. 2007;297:1233-1240

Author Affiliations: Department of Medicine (Dr Van Spall and Fowler), Division of Cardiology (Dr Van Spall), Interdepartmental Division of Critical Care Medicine (Dr Loren), Sunnybrook Health Sciences Centre (Dr Van Spall and Fowler), University of Toronto, Toronto, Ontario, and Department of Orthopedics, University of Ottawa, Ottawa, Ontario (Dr Loren); Corresponding Author: Robert A. Fowler, MD, MS, Sunnybrook Health Sciences Centre, 207 Bayview Ave, Toronto, Ontario, Canada; M5S 3M5 (r.fowler@sunnybrook.ca).

©2007 American Medical Association. All rights reserved. (Reprinted) JAMA, March 21, 2007 • Vol 297, No. 11 1233



Roberto Corgnati

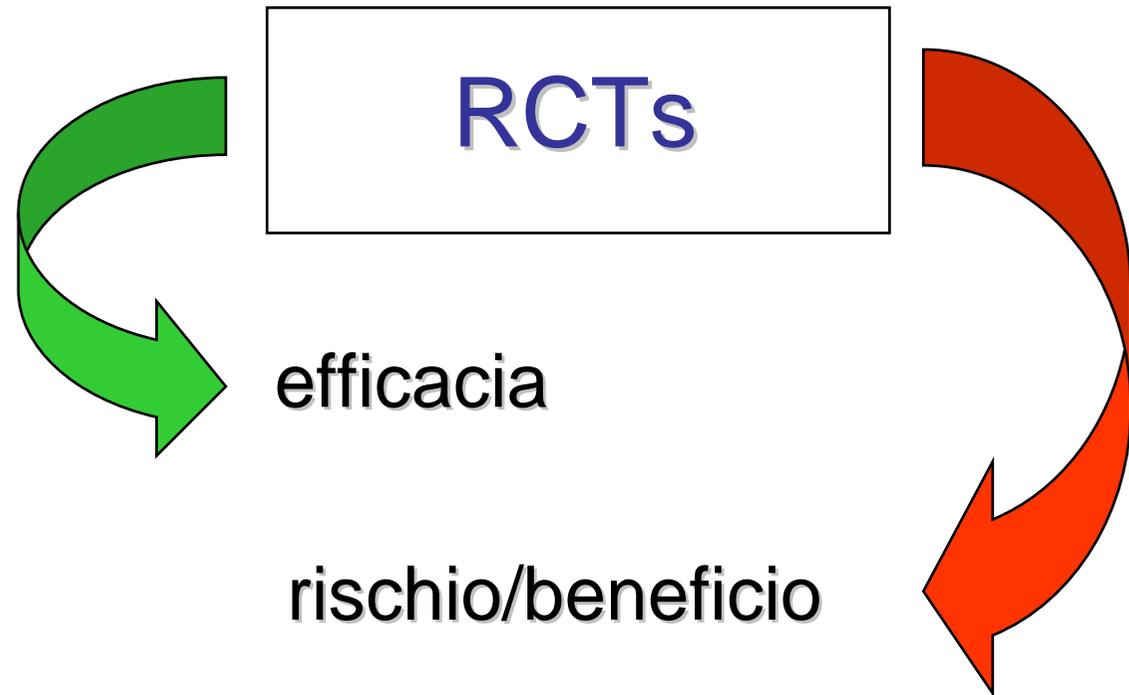


Ricerca vs. Pratica

RCTs		Normale pratica clinica
$10^2 - 10^3$	numero di pazienti	fino a 10^6 [10^8]
breve termine	durata	lunga durata
gruppi a rischio esclusi	popolazione	potenzialmente la popolazione generale
ben definito	problema clinico	spesso poco definito
1 o pochi	numero di farmaci	a volte molti
costante	dose	spesso variabile
continuo	profilo d'uso	intermittente
eventi ben raccolti	follow-up	meno accurato



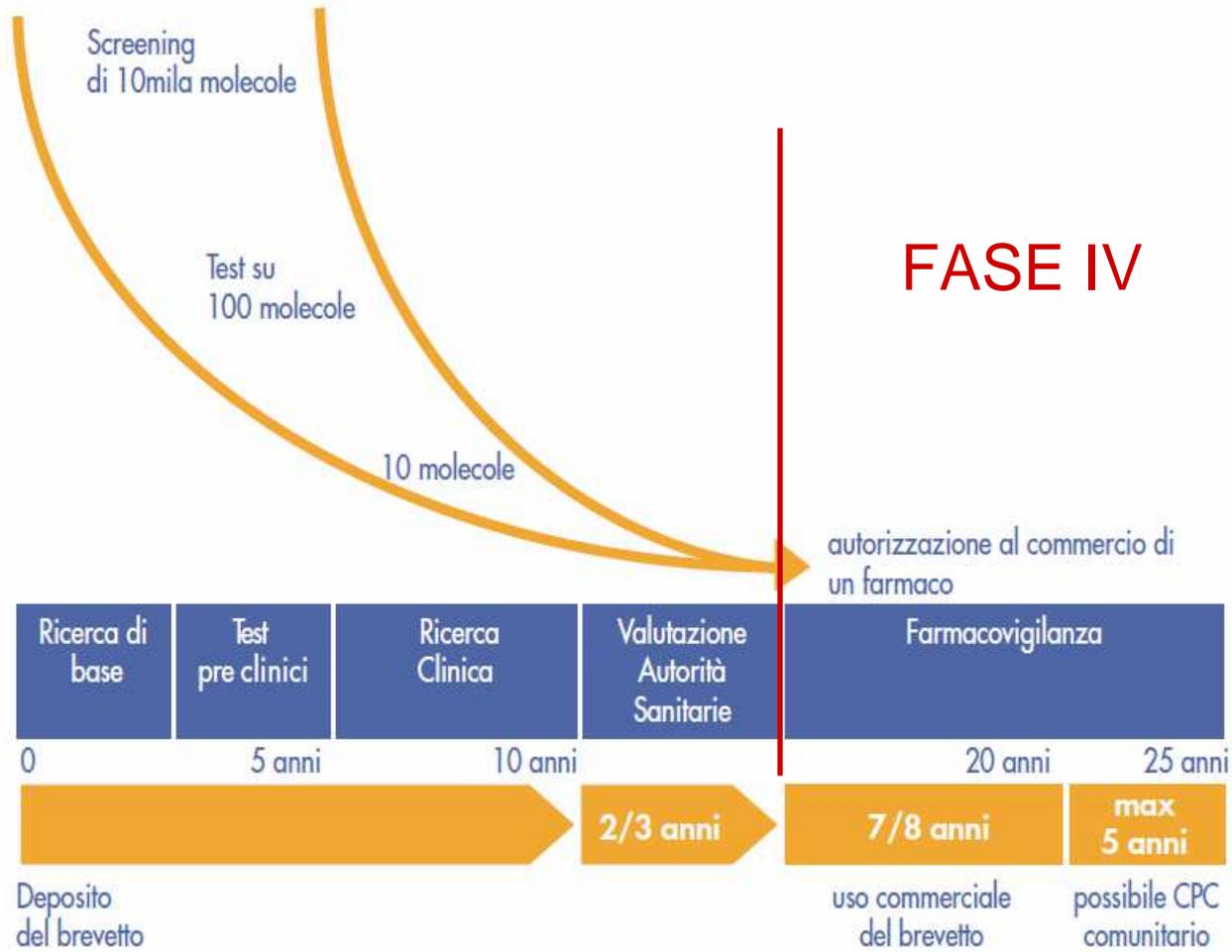
Studi Clinici Controllati



Categorie di farmaci dotati di meccanismi d'azione innovativi o appartenenti a nuove classi chimiche o biologiche possono essere caratterizzate da un rischio di ADR gravi non prevedibile



Il percorso di vita di un farmaco



RISK Management

“Trump’s deregulation”

NATURE. 2017; 543: 175-6.

COMMENT

existing data centres when applying classical solvers to simple problems, and invoke quantum processors when it matters.

WHAT NOW?

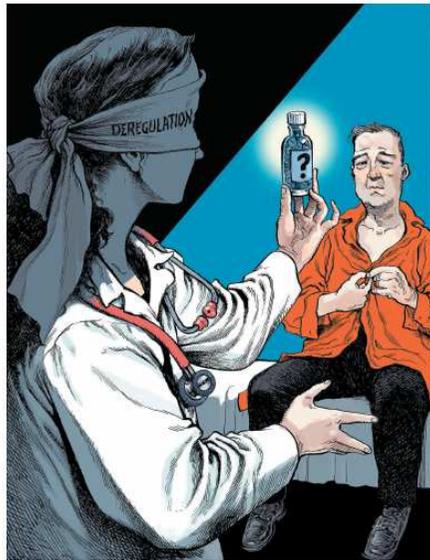
The field of quantum computing will soon achieve a historic milestone — quantum supremacy. It is still unknown whether application-related algorithms will be able to deliver big increases in speed using the sorts of processors that will soon be available. But when quantum hardware becomes sufficiently powerful, it will become possible to test this and develop new types of algorithms.

Over the next decade, academia, industry and national labs should work together to develop quantum simulation and quantum machine-learning algorithms. We plan to support such research by offering access to Google’s quantum processors through cloud services to others that lack the necessary capital, expertise or infrastructure. ■

Masoud Mohseni is senior research scientist at Google Quantum Artificial Intelligence Laboratory in Venice, California. **Peter Read** is managing director at Vitruvian Partners in London. **Hartmut Neven** is director of engineering at Google Quantum Artificial Intelligence Laboratory in Venice, California, co-authors Sergio Boixo, Vadim Denchev, Ryan Babbush, Austin Fowler, Vadim Smelyanskiy and John Martinis are all part of Google’s Quantum AI team.
e-mails: mohseni@google.com; peterread@gmail.com; neven@google.com

1. Feynman, R. *Int. J. Theor. Phys.* **21**, 467–488 (1982).
2. Touzalin, A. et al. *Quantum Manifesto: A New Area of Technology* (Quantum Information Processing and Communications in Europe, 2016); available at <http://go.nature.com/2im69r>
3. Fowler, A. G., Mariantoni, M., Martinis, J. M. & Cleland, A. N. *Phys. Rev. A* **86**, 032324 (2012).
4. Wecker, D., Hastings, M. B. & Troyer, M. *Phys. Rev. A* **92**, 042303 (2015).
5. Boixo, S. et al. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1608.02693> (2016).
6. Preskill, J. in *The Theory of the Quantum World* (eds Gross, D., Harman, M. & Soerens, A.) 63–80 (World Scientific, 2011).
7. Denchev, V. S. et al. *Phys. Rev. X* **6**, 031015 (2016).
8. Boixo, S. et al. *Nature Commun.* **7**, 10307 (2016).
9. Sarnia, M. M., Mohseni, M. & Del Campo, A. *New J. Phys.* **18**, 123034 (2016).
10. Brydson, E. & Mohseni, M. *The Second Machine Age: Work, Progress, and Prosperity in a Time of Brilliant Technologies* (MIT Press, 2014).
11. Rosenberg, G. et al. *IEEE J. Sel. Top. Signal Process.* **10**, 1053–1060 (2016).

The authors declare competing financial interests: see go.nature.com/2jygd6t for details.



Show drugs work before selling them

Regulation makes economic sense, argue Douglas Sipp, Christopher McCabe and John E. J. Rasko.

Under US President Donald Trump, defunct economic arguments about prescription drugs are coming to the fore. His advisers contend that today’s system is a bad deal. They want to undo regulations that require companies to show that a medical product actually works before it is sold. The advisers argue that removing the burden of large, lengthy clinical trials will cut costs and reduce delays, and that the marketplace can

be trusted to sort good drugs from bad ones. Although many have raised concerns about a Trump Food and Drug Administration (FDA), see, for example, [Nature](http://doi.org/10.1038/543171) <http://doi.org/10.1038/543171>, few have debunked the economic arguments. Here we outline what the case for deregulation gets wrong. All nations should take note — weaker standards for entry of drugs onto the US market will harm health everywhere.

Knowledge of the history is important. The 1938 US Food, Drug, and Cosmetic Act required only that drug safety be demonstrated. In 1962, new legislation demanded that marketed drugs also go through well-controlled studies to test for therapeutic benefit. More than 1,000 medical products were subsequently withdrawn after reviews found little or no evidence of efficacy¹. The free market that existed before 1962 revealed no connection between a drug’s ability to turn a profit and its clinical usefulness. The same is likely to be true of any future deregulated market.

MARKET FARGES

Economic arguments against the FDA’s requirements for efficacy date back to at least the early 1970s. Originally these were advanced by libertarians and neoliberal economists at think tanks such as the American Enterprise Institute in Washington DC. Since the early 2000s, the Manhattan Institute for Policy Research in New York City has added its voice. Some economists posit that regulatory agencies are systematically biased towards excessive caution, and that the burden of testing a drug’s efficacy before it comes to market outweighs the benefits.

They argue that ‘bad’ drugs can be identified quickly after they go on sale, whereas harms caused by the unrealized utility of ‘good’ drugs are often invisible (see go.nature.com/2hymtel). Such reasoning has led prominent economists, including Nobel prize-winners Milton Friedman, Gary Becker and Vernon Smith, to recommend that efficacy requirements be weakened or abandoned.

An overly stringent system will err by withholding or delaying safe and effective ‘good’ drugs from patients. Critics of existing regulations often point to the case of a treatment for Hunter syndrome — a rare, inherited degenerative disease in which the absence of a crucial enzyme can be fatal. Trials of the enzyme-replacement drug Elaprase (idursulfase) meant that, for a year, a group of children received a placebo instead of the drug that was eventually shown to be effective².

Conversely, a lax regulatory system will subject patients to ‘bad’ drugs that may be toxic. The iconic example is the more than 10,000 birth defects caused worldwide by the drug thalidomide, a late 1950s remedy for nausea during pregnancy. Even in the past dozen years, initially promising drugs, such as torcetrapib (for reducing cholesterol and heart-disease risk) and semagacestat (for improving cognition in people with Alzheimer’s disease), were found to cause harm only after they had been tested in large, mandatory trials — effects that were not seen in the smaller trials³.

The most extreme proponents of deregulation argue that the market can serve as the sole arbiter of utility: if a medicine is selling well, it must be delivering value⁴. A more

THE GOOD, THE BAD AND THE USELESS

Allowed on market?	Drug is harmful ('bad' drug)	Drug is safe and beneficial ('good' drug)	Drug may be safe, but is useless ('futile' drug)
Yes	Patients at risk (toxicity)	Appropriate decision	False hope, wasted money
No	Appropriate decision	Patients lose out	Appropriate decision

moderate view is that reliable information on efficacy can be collected after a drug goes on sale, through uncontrolled observational studies and other post hoc analyses.

There is a third type of error that these arguments neglect (see ‘The good, the bad and the useless’). Untested drugs can be reasonably safe but provide no benefit.

Unregulated markets are hopeless at sifting out these ‘futile’ drugs (witness the multi-billion-dollar industries in homeopathy and other pseudo-medicines), unlike the current system. In January 2017, the FDA released a report identifying 22 products that were initially promising but disappointed in later-stage clinical trials: 14 for lack of efficacy, 1 for lack of safety, and 7 for both reasons⁵.

Unregulated markets are hopeless at sifting out ‘futile’ drugs. Futile drugs, even the non-toxic ones, cause real harms. They waste money for both patients and taxpayers. Marketing useless drugs wastes industry resources that could be used in developing effective therapies, squanders opportunities for patients to receive beneficial medical care, engenders false hope in miracle cures, and leads to cynicism about the value of research.

Some countries, including South Korea and Japan, have allowed cell biologics such as stem and immune cells onto the market without requiring them to show compelling evidence of efficacy. This might boost the domestic drug industry, but lowers the value of local health care. These products have not been authorized for sale in any other countries.

Europe should beware too. Lower drug-quality requirements in the large US market could make firms that adhere to the higher standards in the European Union less competitive.

NO FREE LUNCH

Arguments for deregulation fail to recognize that valuable information has a cost. Drug companies cannot afford to generate reliable evidence for efficacy unless their competitors are all held to the same high standards. Efficacy requirements level the playing field and ensure that the health sector receives the data needed to inform good therapeutic and economic decisions. The government, insurers, patients and others need to know whether medicines are likely to provide benefits. Patients and physicians must have access to reliable information to

make educated and ethical choices. Rigorous clinical studies are still the best way to learn whether a drug works, and regulation is essential to ensure that these studies are conducted. Pre-specified endpoints, controls, randomization and blinding cannot be discarded without sacrificing actionable clinical information⁶.

Once a drug is on the market, it is hard to gather solid efficacy data. Blinding and randomization in clinical studies can be compromised when money changes hands and, historically, compliance with monitoring requirements has been poor. One analysis found that only 13% of post-market studies required by the FDA had been completed between 1990 and 1999 (see go.nature.com/2mayocv). And a survey of 20 drugs approved by the FDA in 2008 found that fewer than one-third of post-market study commitments had been fulfilled by 2013 (ref. 6). Marketed drugs are also unlikely to be withdrawn because of a lack of efficacy⁷. The FDA’s gatekeeper role makes the medical marketplace function. The economic benefits of good research and a healthier population will be lost without incentives to find truly effective drugs. ■

Douglas Sipp is a researcher at the RIKEN Center for Developmental Biology in Kobe, Japan, and visiting professor at Keio University School of Medicine and Global Research Institute, Tokyo. **Christopher McCabe** is a health economist at the University of Alberta, Edmonton, Canada. **John E. J. Rasko** is head of the Department of Cell and Molecular Therapies at Royal Prince Alfred Hospital in Sydney, Australia. e-mail: sipp@cb.riken.jp

1. Junod, S. W. in *A Quick Guide to Clinical Trials* (eds Davies, M. & Mannam, C.) 25–55 (Biosprint, 2008); available at <http://go.nature.com/2khrny4>
2. De Silva, E. M. K., Strubbe, M. W. L., Andriolo, R. B. & Silva, L. A. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2**, CD008185 (2016).
3. US Food and Drug Administration. *22 Case Studies Where Phase 2 and Phase 3 Trials had Divergent Results* (FDA, 2017); available at <http://go.nature.com/2mayocv>
4. Henderson, D. R. ‘Markets Can Determine Drug Efficacy’ *Futures* **39**, 2009; available at <http://go.nature.com/2k0zps>
5. Botwell, L. E., Greene, J. A., Popolsky, S. H. & Jones, D. S. *Am. J. Med.* **214**, 2179–2181 (2016).
6. J. & J. A. Furberg, C. D. *JAMA Intern. Med.* **174**, 90–95 (2014).
7. Sramm, V. B. et al. *Nucleic Acids Res.* **44**, D1080–D1086 (2016).

J.E.J.R. declares competing financial interests: see go.nature.com/2jygd6t for details.



Importanza sociale ed economica delle reazioni avverse a farmaci (ADR)





Reazione avversa a farmaco (Adverse Drug Reaction)

Una reazione dannosa o significativamente spiacevole che si sospetta causata da un farmaco in dosi terapeutiche (o profilattiche o diagnostiche), che richiede una riduzione di dose o la sospensione del farmaco e/o fa prevedere un rischio per una futura somministrazione.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255-9.



La diffusione del problema

- Tra il 1998 e il 2005 le segnalazioni di ADR gravi raccolte dalla FDA sono aumentate di 2,6 volte (da circa 35.000 a quasi 90.000) e il loro incremento è stato quattro volte più rapido di quello del numero totale di prescrizioni.
- Nello stesso arco di tempo, le ADR fatali sono aumentate di 2,7 volte (da poco più di 5.500 a oltre 15.000).
- L'aumento delle segnalazioni raccolte da FDA è stato influenzato da un numero relativamente basso di farmaci: l'87% delle ADR è stato causato da 298 (20%) dei 1.489 farmaci individuati.

Moore TJ et al. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med 2007;167:1752-9.



La diffusione del problema

Le cause di tale aumento sono principalmente da ricercarsi in:

- Aumento dell'uso dei farmaci
- Progressivo invecchiamento della popolazione
- Maggiore incidenza di interazioni



COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

The 2008 Commission's Impact Assessment Report estimates that **5%** of all hospital admissions are due to an ADR, **5%** of all hospital patients experience an ADR and they are the **5th** most common cause of hospital death.



Commission Staff Working Document
http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol2_en.pdf.



ADR in ambito extraospedaliero

- Boston, coorte prospettico, 4 ambulatori, 6 mesi.
- 661 pazienti adulti, 66% F, μ età=52 aa.
- μ prescrizioni = 1,53 farmaci.
- Tasso ADR 27%, gravi 13%.
- ADR prevenibili 11%, migliorabili 28% (63% medico e 37% paziente).
- μ prescrizioni nei pazienti con ADR 1,85 vs. 1,42 s/ADR, p value < 0,001.
- Farmaci interessati: SSRI 10%, β -bloccati 9%, ACE-inib. 8%, FANS 8%.
- Migliorare la comunicazione favorirebbe la prevenzione degli eventi.

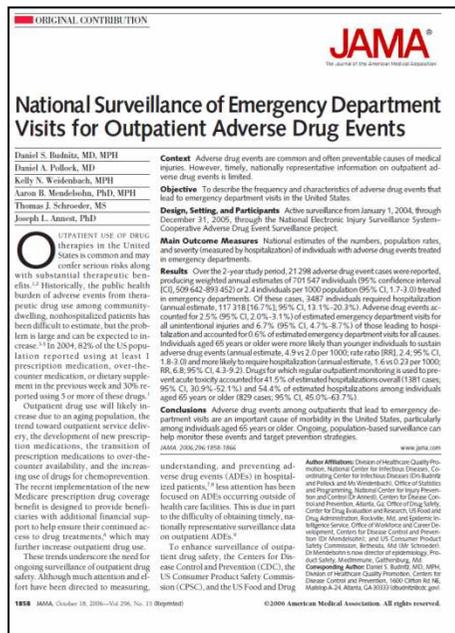


T.K. Gandhi. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.



ADR causa di accesso al PS

- US NEISS-CADES, 60 ospedali.
- ADR responsabili di accesso ai Dipartimenti di Emergenza (ED).
- Gennaio 2004 – Dicembre 2005.
- 2,4 abitanti su 1.000 (IC 1,7-3,0) accedono per ADR; 4,9 (2,7-7,0) ≥ 65 aa vs. 2,0 (1,6-2,5) < 65 aa [RR=2,4 (1,8-3,0)].
- ADR più frequentemente osservate: dermatologiche 26,3% - GI 14,2% - neurologiche 13,9% - endocrine 10,5% - sanguinamenti 9,8%.
- Farmaci coinvolti: insuline 8,0%, warfarin 6,2%, amoxicillina 4,3%, ASA 2,5%.



D.S. Budnitz. JAMA. 2006;296:1858-1866.



ADR causa di accesso al PS

- US, Veterans Affairs hospital.
- Accesso ED per ADR.
- 2003 – seconda settimana di ogni mese.
- 12,6% delle visite dell'ED era dovuto ad ADR.
- 15,6% sono state le reazioni allergiche e 8,9% dovute ad interazioni.
- Farmaci maggiormente implicati: anticoagulanti, antibiotici, chemioterapici, diuretici, ipoglicemizzanti, ACE-inibitori, analgesici narcotici, antidepressivi.



J.L. Yee. Ann Pharmacother. 2005; 39: 1990-5.



ADR causa di accesso al PS

- Italia, 22 ospedali, Pronto Soccorso.
- Accesso PS per ADR.
- 2000 – 2 periodi di 20gg con intervallo 3 mesi.
- μ età = $45 \pm 22,5$ SD ($51,9 \pm 21,9$ con ADR $p < 0,0001$).
- 3,3% di 18.854 visite era dovuto a ADR (4.1% femmine vs. 2,7 maschi, $p < 0,0001$).
- 244 pazienti (38,8%) presentavano un evento serio.
- Farmaci maggiormente coinvolti: FANS 16,5%, antibiotici 12,9, analgesici 8,4, psicolettici 7,9, anticoagulanti 4,9, ACE-inibitori 4,5

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2005; 14: 333–340
Published online 28 January 2005 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pds.1074

ORIGINAL REPORT

Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study¹

Gianluca Trifirò^{1*}, Gianfranco Calogero¹, Francesca Menniti Ippolito², Mario Cosentino³, Rodolfo Giuliani⁴, Anita Conforti⁵, Mauro Venegoni⁶, Giampiero Mazzaglia^{1,7} and Achille P. Caputi⁸

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit, University of Messina, Messina, Italy
²Department of Epidemiology, National Institute of Health, Rome, Italy
³Department of Internal Medicine and Therapeutics, Section of Clinical Pharmacology, University of Insubria and University of Pavia, Varese, Italy
⁴Drug Safety and Epidemiology, AstraZeneca S.p.A., Bangkok, Italy
⁵Clinical Pharmacology Unit, University of Verona, Verona, Italy
⁶Department of Internal Medicine, Fatebenefratelli Hospital, Milan, Italy
⁷Health Services, Italian College of General Practitioners, Florence, Italy

SUMMARY

Purpose There is little evidence concerning adverse drug events (ADEs) in outpatients and related hospital admissions. In Italy, only one investigation was conducted on this important health issue. We therefore carried out a study to determine ADE incidence and ADE-related hospital admissions among emergency department (ED) visits, and to identify the risk factors for serious ADE leading to ED visit.

Methods During the year 2000, we performed a prospective study in two observational periods of 10 days each in 22 Italian EDs. Demographic, clinical and pharmacological data about all patients admitted to ED were collected by trained and qualified monitors. Records related to ADR were analysed and validated by a specific scientific committee.

Results On 18854 enrolled patients, 620 (3.3%) were affected by ADR. Among these, 244 (38.8% of ADR patients) reported a serious event. Patients with ADR, accounting for 4.3% (193 cases) of total hospitalizations, were significantly more likely to be hospitalized (30.7% vs. 23.7%, $p < 0.0001$). Females (57.2% vs. 46.3%, $p < 0.0001$) (and older, compared with the total sample, serious ADE resulted significantly associated with male gender and old age. NSAIDs (16.5% of total ADR visits) and antibiotics (12.9%) were the drugs mostly involved in ADR occurrence. ADR affected mostly skin (213 ADR visits) and gastrointestinal system (211).

Conclusion Old age and male gender resulted risk factors involved in the development of serious ADE. The high ADR-related hospitalization incidence highlights the need for prevention strategies targeted to reduce the impact of ADR in the general population. Copyright © 2005 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS adverse drug event; drug history; hospitalization; emergency department

INTRODUCTION

Polytherapy is a risk factor for adverse drug events (ADEs), particularly in the elderly.^{1–3} Therefore, due to the ageing of the population, ADEs increased in the last decades, contributing to the development and consolidation of iatrogenic morbidity in daily medical practice.⁴

*Correspondence to: G. Trifirò, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit, University of Messina, Via Consolare Valeria 98100 Messina, Italy.
Email: g.trifiro@unime.it
© 2005 Blackwell Publishing Ltd
Contract/grant sponsor: AstraZeneca.

G. Trifirò. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005;14:333–40.



ADR causa di ospedalizzazione

- UK Londra, 2 ospedali, Pronto Soccorso.
- Studio osservazionale prospettico; ricoveri ADR.
- Nov. 2001–Apr. 2002; 18.820 pazienti > 16 anni.
- **1.225 (6,5%, 6,2-6,9 IC) erano dovuti ad ADR.**
- μ età pazienti gruppo ADR 76 vs. 66 (p<0,0001)
- quota femmine nel gruppo ADR 59% vs. 52 (p<0,0001).
- Interazioni causa del 16,6% delle ADR.
- Farmaci coinvolti: FANS 29,6%, diuretici 27,3, warfarin 10,5, ACE/ARB 7,7, antidepressivi 7,1, β -bloccanti 6,8.

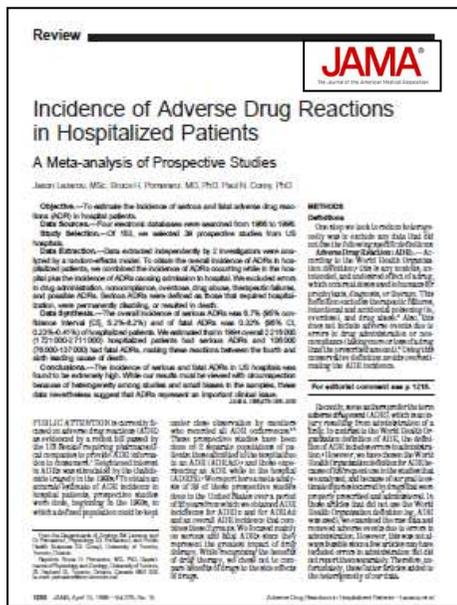


M.Pirmohamed. BMJ. 2004;329:15–9.



ADR causa di ospedalizzazione

- US Hospitals.
- Review di 21 studi prospettici.
- Ricoveri per ADR (ADRad).
- 1966 - 1996.
- **Tasso di incidenza di ospedalizzazione legata ad ADR 4,7% (3,1-6,2 IC) dei ricoveri dovuti ad ADR gravi.**
- E' stato calcolato che 1.547.000 (95% IC, 1.033.000-2.060.000) pazienti sono stati ricoverati per una ADR (grave) negli United States nel 1994.



J.Lazarou. JAMA. 1998;279:1200-5.



ADR causa di ospedalizzazione

- 16,7% (13,1-20,3) degli accessi ED per ADR sono seguiti da ospedalizzazione; ADR 6,7% (4,7-8,7) ospedalizzazioni (Budnitz, JAMA, 2006).
- Prevalenza ospedalizzazione da ADR 5,1% (4,4-5,8), metanalisi su 36 studi 1966-1989 (Einarson, Ann Pharmacother, 1993).
- Studio italiano su 18854 pazienti visitati in PS per ADR, tasso ospedalizzazione 4,3% (Trifirò, Pharmacoepidemiol and Drug Safety, 2005).



ADR insorte in ospedale

- Metanalisi di 39 studi (US): incidenza totale di ADR nei pazienti ospedalizzati 10,9% (7,9-13,9); ADR gravi 2,1% (1,9-2,3) (Lazarou, JAMA, 1998).
- Adverse Drug Event Prevention Study ha quantificato l'incidenza di ADR intra-ospedaliera nel 6,5% (Bates, JAMA, 1995).
- Royal Liverpool University Hospital, studio prospettico, 3.322 pazienti, incidenza di ADR 14,7% (13,6–15,9); F 17,8% vs. M 13,5 (p<0,001); μ età gruppo ADR 72 anni vs. 61 (p<0,0001) (Davies, PLoS ONE, 2009).

Article
July 5, 1995

Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events
Implications for Prevention

David W. Bates, MD, MSc; David J. Cullen, MD; Nan Laird, PhD; et al.
> Author Affiliations
JAMA. 1995;274(1):29-34. doi:10.1001/jama.1995.03530010043033

Abstract

Objectives. —To assess incidence and preventability of adverse drug events (ADEs) and potential ADEs. To analyze preventable events to develop prevention strategies.

Design. —Prospective cohort study.

Participants. —All 4031 adult admissions to a stratified random sample of 11 medical and surgical units in two tertiary care hospitals over a 6-month period. Units included two medical and three surgical intensive care units and four medical and two surgical general care units.

Main Outcome Measures. —Adverse drug events and potential ADEs.

Methods. —Incidents were detected by stimulated self-report by nurses and pharmacists and by daily review of all charts by nurse investigators. Incidents were subsequently classified by two independent reviewers as to whether they represented ADEs or potential ADEs and as to severity and preventability.

Results. —Over 6 months, 247 ADEs and 194 potential ADEs were identified. Extrapolated event rates were 6.5 ADEs and 5.5 potential ADEs per 100 nonobstetrical admissions, for mean numbers per hospital per year of approximately 1900 ADEs and 1600 potential ADEs. Of all ADEs, 7% were fatal (none preventable), 12% life-threatening, 30% serious, and 57% significant. Twenty-eight percent were judged preventable. Of the life-threatening and serious ADEs, 42% were preventable, compared with 18% of significant ADEs. Errors resulting in preventable ADEs occurred most often at the stages of ordering (56%) and administration (34%); transcription (6%) and dispensing errors (4%) were less common. Errors were much more likely to be intercepted if the error occurred earlier in the process: 48% at the ordering stage vs 0% at the administration stage.

Conclusion. —Adverse drug events were common and often preventable; serious ADEs were more likely to be preventable. Most resulted from errors at the ordering stage, but many also occurred at the administration stage. Prevention strategies should target both stages of the drug delivery process. (JAMA. 1995;274:29-34)



ADR fatali

- Ricoverati per ADR 0,05-0,44%; ADR durante la degenza 0,05-0,19%.
- 0,32% (0,23-0,41) incidenza totale (0,19% ADRIn – 0,13% ADRAd); 4,6% (3,3-6,0) di tutti i decessi dovuti ad ADR; 106.000 (76.000-137.000) decessi US 1994; 4^a causa di morte (Lazarou, JAMA, 1998).
- **2,3% dei pazienti ricoverati per ADR sono deceduti; ADR responsabili della morte dello 0,15% dei pazienti ricoverati (Pirmohamed, BMJ, 2004).**
- Popolazione svedese, 1574 decessi, incidenza ADR fatali 3,1% (2,2-4,0), 6,4% (4,5-8,3) in ospedale;
 - 37% emorragie intestinali, 29% emorragie cerebrali, 10% cardiovascolari, 6% renali;
 - antitrombotici 63%, FANS 18%, antidepressivi 14% (Wester, BJCP, 2007).



ADR come causa di costi

- I costi annualmente attribuibili agli eventi avversi da farmaci in un ospedale universitario di 700 posti letto sono negli USA di 5,6 M di dollari (Bates, JAMA, 1997).
- Ogni anno si spendono 2 G \$ australiani per eventi avversi da farmaci insorti in ospedale (Ehsani, Med J Aust, 2006).
- Degenza media ADR 8 giorni, 343 €/gg, costo annuo 706 M di € per ricoveri dovuti ad ADR in UK (Pirmohamed, BMJ, 2004).



ADR come causa di costi

- Costo complessivo morbilità e mortalità da ADR, costo farmaci per la cura: stima di un range 30-130 G di \$ annui in US (Johnson, Arch Intern Med, 1995).
- La Commissione Europea ha stimato in 79 G di € il costo sociale annuo da ADR, di cui 23,7 G di € per ADR prevedibili, con un risparmio che varia tra 2,4 G e 237 M di € nel caso in cui sia evitato rispettivamente il 10% o l'1% di queste ADR ⁽¹⁾.

(1) Commission Staff Working Document
http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol2_en.pdf.

ADR prevedibili/evitabili

- Svezia, metanalisi, studi internazionali.
- 16 studi su accessi al PS o ricoveri ospedalieri (48.797 outpatients); 1994-2008.
- 8 studi su pazienti ricoverati (24.128 inpatients); 1994-2008.
- Il 2,0% (1,2-3,2) dei pazienti ambulatoriali ha avuto una ADR prevedibile; il 52% (42-62) delle ADR osservate erano prevedibile.
- Il 45% (33-58) delle ADR osservate tra i pazienti ricoverati erano prevedibili.
- Il 71% (51-91) delle ADR nei pazienti anziani erano prevedibili.

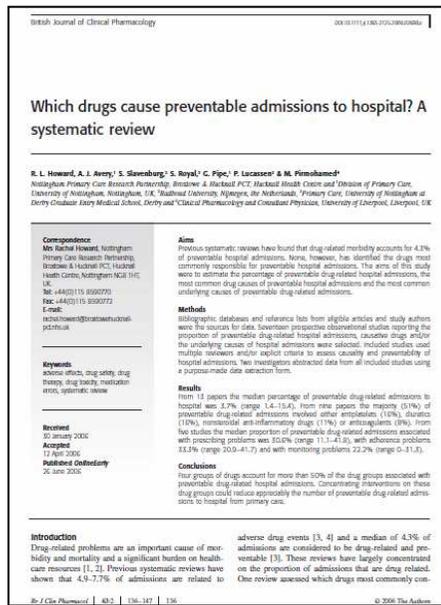


Hakkarainen KM. PLoS ONE 7(3): e33236.
doi:10.1371/journal.pone.0033236



ADR evitabili causa di ricovero

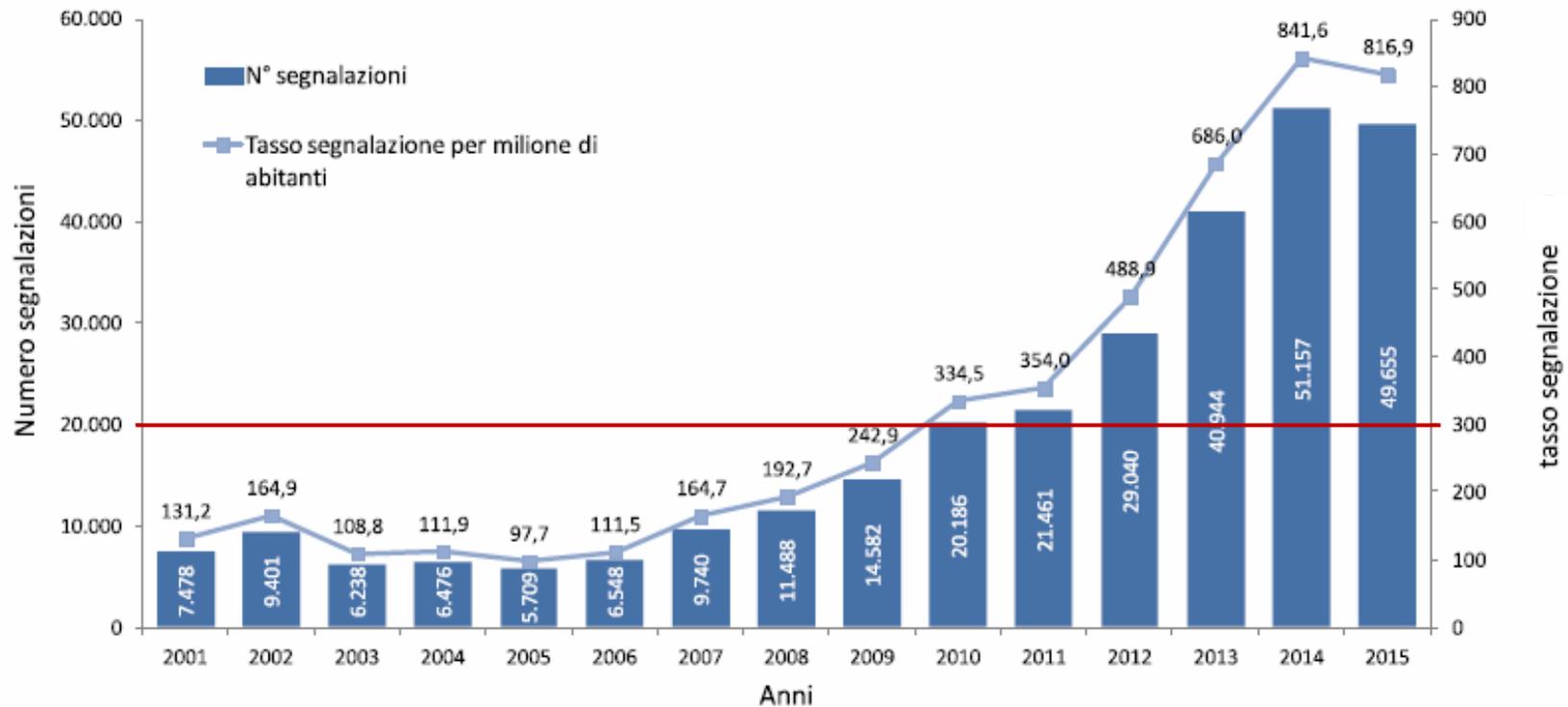
- Revisione sistematica su 43.380 casi.
- 3,7% (1,4-15,4 IC) delle ADR causa di ricovero sono prevedibili.
- 4 gruppi di farmaci causano oltre il 50% delle ADR: antiaggreganti (16%), diuretici (16%), FANS (11%), anticoagulanti (8%).
- Cause di ricovero farmaco-correlate: scarsa aderenza al trattamento (33,3%), prescrizione inappropriata per indicazione d'uso (30,6%), mancato monitoraggio clinico della terapia (22,2%).



R.L. Howard. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:136-47.

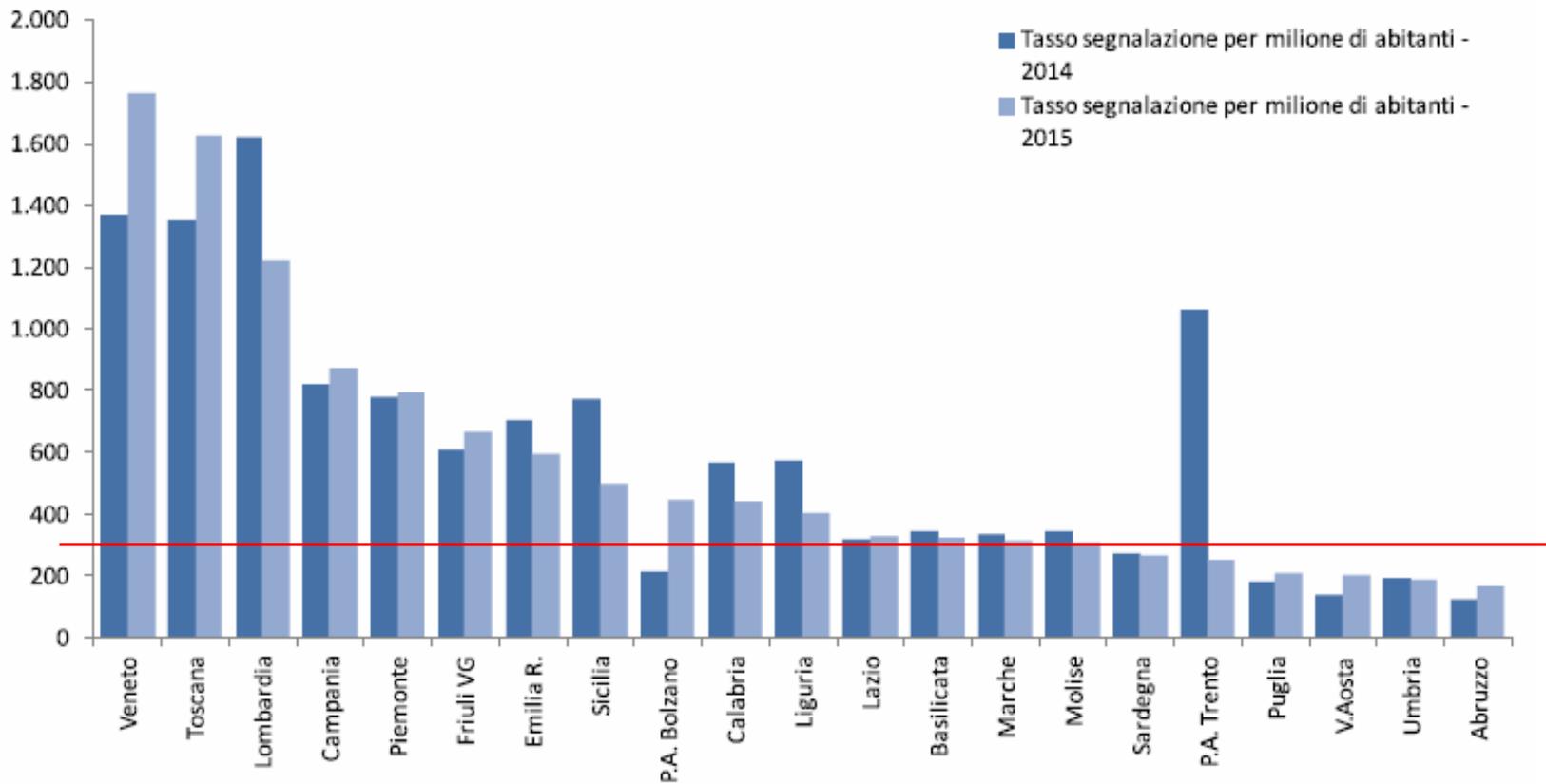


Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti - Italia

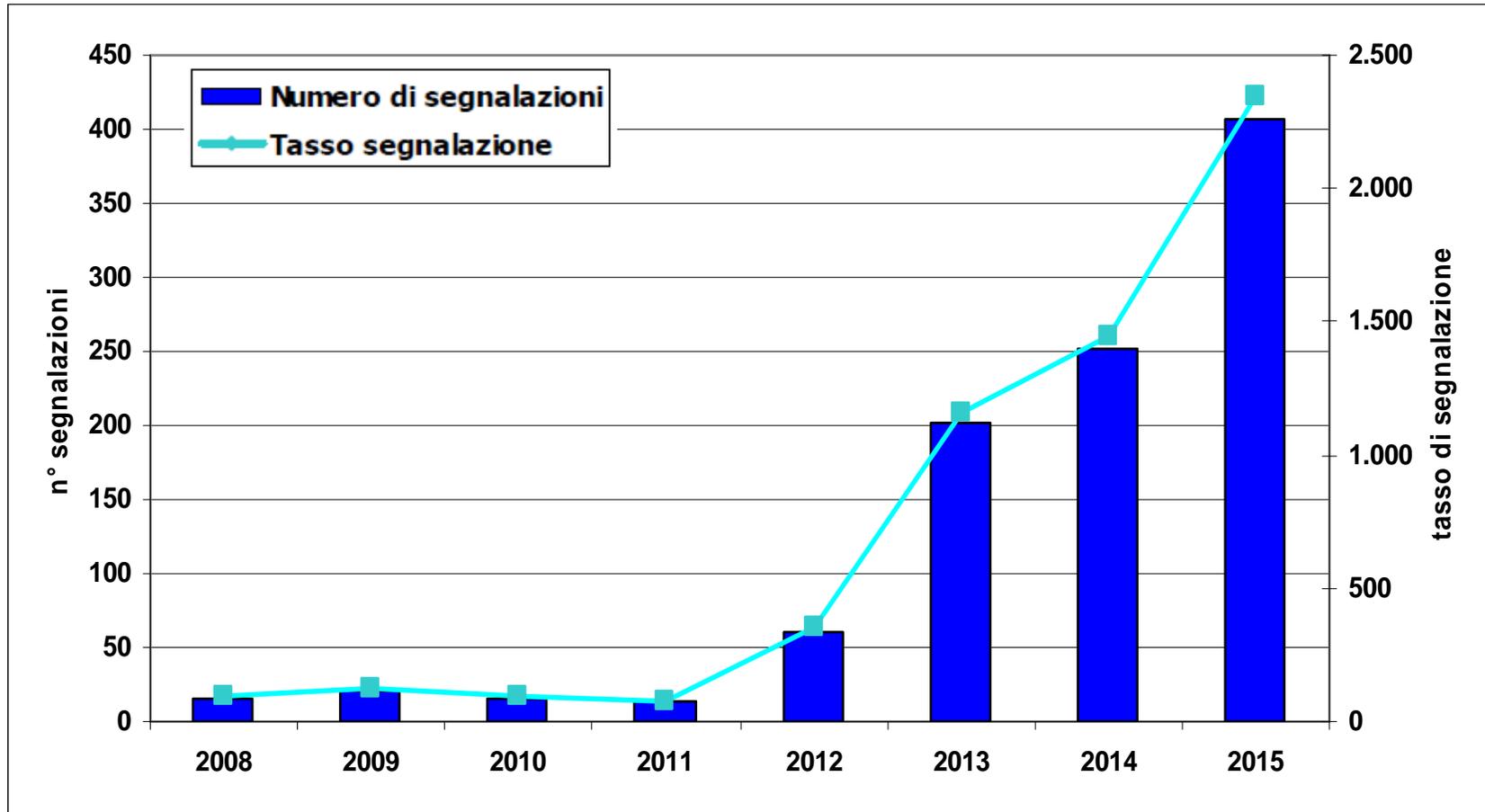




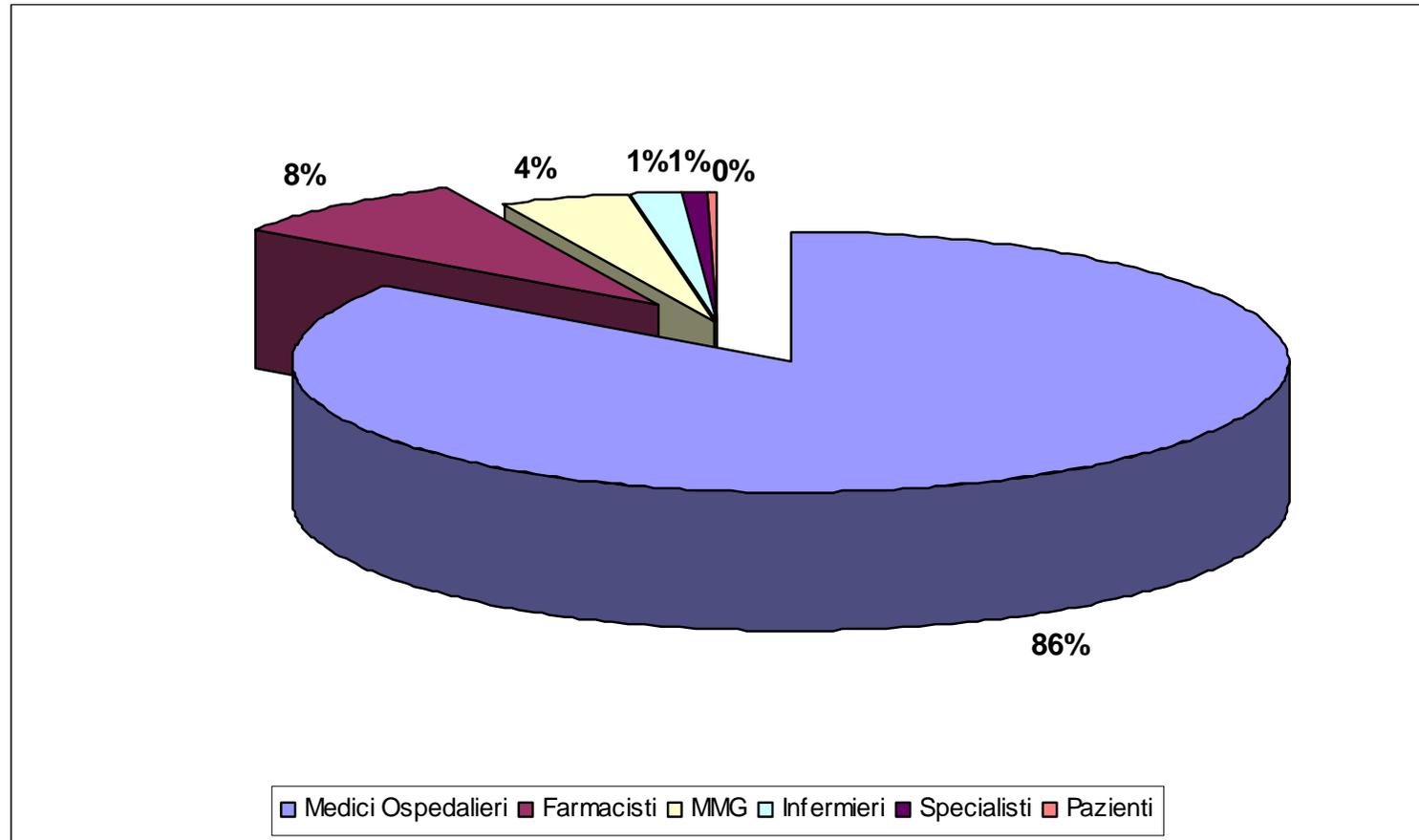
Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti



Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti – ASL VC



Distribuzione delle segnalazioni per fonte ASL VC - 2015



Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden†

M Bäckström*, T Mjörndal and R Dahlqvist

Division of Clinical Pharmacology, University Hospital of Umeå, Sweden

Under-reporting

Su un totale di 1.349 casi (emorragia cerebrale, embolia polmonare, trombosi, flebite, tromboflebite) 107 sono stati valutati come possibile o probabile ADR; di questi solo 15 sono stati segnalati.

Tasso di under-reporting 86%.

Segnalazione molto bassa, anche nel caso di ADR serie e letali (545 emorragie cerebrali e 468 trombosi venose).

Farmaci sospetti: warfarin (45,8%), ASA basso dosaggio (10,3%).

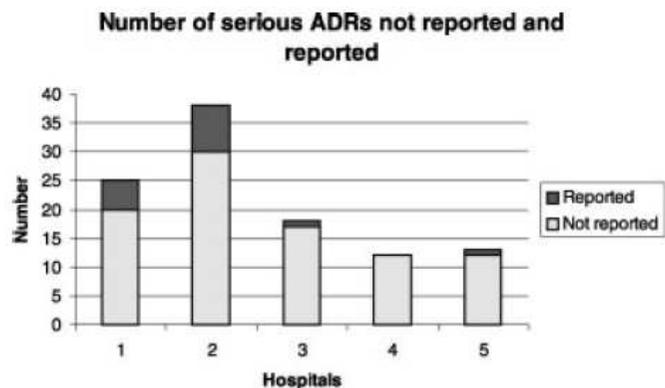


Table 3. Outcome of all reported and not reported ADRs

	Frequency	%	Cumulative (%)
Outcome unknown	11	10.3	10.3
Recovered without sequelae	49	45.8	56.1
Not yet recovered	26	24.3	80.4
Recovered with sequelae	4	3.7	84.1
Death	17	15.9	100.0
Total	107	100.0	

Evaluation of the Extent of Under-Reporting of Serious Adverse Drug Reactions: The Case of Toxic Epidermal Necrolysis

Mittmann, Nicole¹; Knowles, Sandra R²; Gomez, Manuel³; Fish, Joel S³; Cartotto, Robert³; Shear, Neil H^{1,4}

Under-reporting

Sindrome di Lyell (TEN): quadro patologico a bassa incidenza ma alta letalità, segue terapia farmacologica.

Centri Ustionati canadesi ↔ Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program (CADRMP) ↔ Canadian Institute for Health Information (CIHI) hospital discharge summaries.

1995 - 2000.

25 casi (di cui 6 fatali) sono stati segnalati al CADRMP.

Centri Ustionati: tasso segnalazione 10% (25 su 250)

CIHI-SDO: tasso segnalazione 4% (25 su 674).

Mittmann N. Drug Safety 2004; 27: 477–87.



I 7 “peccati mortali” dei medici secondo William Inman

AMBITION	Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale
COMPLACENCY	L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci “sicuri”
DIFFIDENCE	Timore di segnalare fenomeni già noti o solo sospettati
FEAR	Timore di essere coinvolti in cause legali
GUILT	Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto
IGNORANCE	Ignoranza della procedure di segnalazione e incapacità di riconoscere le ADRs
LETHARGY	Pigrizia, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione

Inman WHW. Detection and investigation of drug safety problems. In Epidemiological issues in reported druginduced illnesses, eds Gent M, Shigamatsu I. Honolulu, 1976. (Hamilton, Ontario: McMaster University Library Press).

Under-reporting

Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia–Romagna region)

Chiara Biagi · Nicola Montanaro · Elena Buccellato · Giuseppe Roberto · Alberto Vaccheri · Domenico Motola

Biagi C. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Feb; 69(2): 237-44.

Question number	Question	YES 6,6%	Answer	
			Yes	No
14	Have you made at least one report of an ADR over the past 6 months?		11	156

Tasso risposta
22,8%

Part 2 of the questionnaire—Question 16

Item number	Reasons for not reporting ADRs	Percentage
1	Uncertainty about whether the event was caused by the drug	47
2	The adverse reaction is too banal to be reported	32.7
3	Other	26.2
4	Lack of time	22
5	Fear to report on the basis that suspicions that may be unfounded	19
6	Lack of knowledge of procedures for reporting of ADRs	16.7
7	Unavailability of the ADR reporting form	14.3
8	The ADR reporting should be encouraged by a remuneration	5.4
9	Lack of knowledge of the existence of a national collection of spontaneous reports	4.2
10	The drugs on the market have already been tested and therefore are safe	3
11	Guilt for having caused harm to the patient because of the treatment prescribed	1.2
12	Fear of being involved in lawsuits	0.6
13	Lack of interest in the pharmacovigilance	0.6
14	Wish to publish a personal collection of cases	0
15	The pharmaceutical industry suggested not to make reports	0



Considerazioni sulle ADR e sulla farmacovigilanza





Insorgenza di una ADR

- Le reazioni avverse a farmaci possono essere considerate come i sintomi di una patologia.
- La patologia iatrogena può:
 - causare lievi disturbi al paziente;
 - causare il ricovero in ospedale;
 - indurre a una nuova prescrizione;
 - causare invalidità o morte.
- Gli operatori sanitari considerano questa patologia una possibile complicanza dei farmaci?



Insorgenza di una ADR

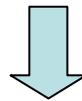
- E' per il paziente una perdita sia di salute sia di qualità di vita e per lo stesso e/o per la comunità uno spreco di denaro.
- La prevenzione delle ADR si pone come strumento non solo di salute, ma anche di risparmio economico.
- Il problema delle ADR non deve essere considerato come avulso dalla quotidianità della pratica medica o comunque incidente in minima parte sull'attività di un operatore sanitario.



Insorgenza di una ADR

- Esso infatti rappresenta un costo notevole sotto il profilo clinico, sociale ed economico.
- Prevenire l'insorgenza delle ADR vuol dire quindi preservare la salute dei pazienti, con un contestuale risparmio anche in costi sociali ed economici.
- Del resto, una parte delle ADR è:

PREVEDIBILE



CURABILE



Farmacovigilanza

- L'importanza sociale ed economica della patologia iatrogena è quindi evidente alla luce dei dati oggi disponibili.
- Di fronte ad un paziente con un evento clinico avverso, andrebbe valutato non solo se si tratti di un soggetto a rischio di infarto, di accidenti cerebrovascolari o di patologie neoplastiche, ma anche se rientri nelle fasce più esposte alle ADR.



La farmacovigilanza si pone come strumento per ridurre l'incidenza della patologia da farmaci

Il principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di **imparare dall'esperienza** e condividere tale esperienza in modo che altri **possano evitare** che lo stesso evento indesiderato accada.

Leape LL. N Engl J Med 2002; 347: 1633-8.



Farmacovigilanza

- Scienza clinica i cui obiettivi sono sorveglianza, segnalazione e valutazione di effetti indesiderati da prodotti farmaceutici utilizzati per le terapie mediche.
- Principale fonte di informazioni è costituita dalla segnalazione spontanea di tali effetti.
- Comprende anche la diffusione di queste informazioni e le misure regolatorie adottate per prevenire eventi indesiderabili futuri, per assicurare la sicurezza dei prodotti farmaceutici e per migliorare il rapporto rischio/beneficio di essi.

World Health Organization - 1964



Obiettivi della Farmacovigilanza

- **Identificare** le ADR non note e stimare la loro incidenza.
- Aumentare e **migliorare** le informazioni sulle ADR note, quantificando l'incidenza sia delle gravi che delle non gravi.
- **Confrontare** il rapporto rischio-beneficio del farmaco rispetto ad altri per la stessa indicazione o rispetto ad altri trattamenti.
- **Comunicare** il rischio in modo da migliorare la pratica terapeutica.

World Health Organization - 1964



Farmacovigilanza

Valutazione del rischio e monitoraggio
dell'incidenza di effetti indesiderati
potenzialmente associati al trattamento
farmacologico.



Take home messages

- Le ADR rappresentano un'emergenza sanitaria, di cui non c'è ancora sufficiente coscienza/conoscenza.
- Assistiamo ad un progressivo invecchiamento della popolazione e ad una sempre più diffusa tendenza alla medicalizzazione.
- Queste tendenze possono favorire il diffondersi della patologia da farmaci, i cui costi sociali ed economici non sono trascurabili.
- La stima reale del rapporto rischio/beneficio di un farmaco potrà essere valutata solo dopo l'immissione in commercio tramite uno strumento che aumenti le conoscenze su efficacia e sicurezza e metta a disposizione di tutti le informazioni raccolte.

Le reazioni avverse a farmaci: definizioni e classificazioni





Evento avverso a farmaci Adverse Drug Event (ADE)

Qualsiasi **evento medico non desiderato** che insorga in un paziente, o in un soggetto incluso in uno studio clinico, cui venga somministrato un medicamento e che **non necessariamente abbia un rapporto di causalità** (o di relazione) con il trattamento.

Un esempio di ADE può essere una frattura ossea causata da caduta accidentale in un soggetto in terapia farmacologica; in tal caso, l'associazione tra l'evento avverso e l'assunzione del farmaco potrebbe essere del tutto casuale.



Reazione avversa a farmaci Adverse Drug Reaction (ADR)

Reazione dannosa e spiacevole di una certa entità dovuta all'uso di un medicinale, che rappresenta un rischio per ulteriori somministrazioni, che richiede prevenzione o trattamento specifico o modificazioni del dosaggio o sospensione del prodotto stesso.

(Edwards IR, Aronson JK. Lancet 2000;356:1255-9)

Reazione dovuta all'uso di un medicinale, indica che deve esistere almeno una ragionevole possibilità di una correlazione tra l'uso del farmaco e la comparsa della ADR (plausibile relazione di causalità farmaco-ADR).



ADR vs. ADE

EVENTO AVVERSO – ADE
Non implica causalità



REAZIONE AVVERSA – ADR
Implica un nesso di causalità



Reazione avversa a farmaci Adverse Drug Reaction (ADR)

Una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga a dosi che normalmente sono usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico.

(World Health Organization, Technical Report , 1972)

Un esempio di ADR può essere una frattura ossea causata da caduta accidentale in un soggetto in terapia farmacologica, quando ci siano degli elementi in grado di giustificare l'associazione tra l'evento e l'assunzione del farmaco (induzione di sedazione o disturbi dell'equilibrio).



Reazione avversa a farmaci Adverse Drug Reaction (ADR)

Reazione, nociva e non intenzionale, a un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinare correggere o modificarne le funzioni fisiologiche.

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n° 219.

Reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

Decreto Ministeriale 30 aprile 2015.



Reazione Avversa Grave

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una ADR è grave se:

- Mette in pericolo la vita del paziente.
- Richiede l'ospedalizzazione del paziente ne prolunga una già in corso.
- Determina una persistente o significativa disabilità o incapacità.
- Causa anomalie congenite/deficit nel neonato.
- Provoca la morte.



Reazione Avversa Grave

La reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

[Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n° 219]



Guida alla compilazione della scheda di segnalazione da parte dell'operatore sanitario.



Aspecificità

Le ADR non hanno alcun carattere di specificità, potendo assumere le caratteristiche di disturbi che riconoscono anche altre cause, per esempio

- cefalea: muscolotensiva, da ipertensione, da farmaci
- rash cutaneo: da allergia, da contatto, da malattia

Alcune eccezioni sono:

- focomelia: grave anomalia congenita specifica dell'assunzione di talidomide in gravidanza;
- sindrome di Stevens-Johnson: grave patologia cutanea correlata all'assunzione di FANS, alcuni antiepilettici, ecc.



Multisistemicità

Le ADR possono coinvolgere qualsiasi organo e apparato, così come possono determinare l'alterazione di un parametro di laboratorio:

- l'assunzione di un FANS può dare luogo a disturbi gastroenterici, ma anche cutanei, epatici, renali e cardiovascolari;
- l'assunzione di un ACE-inibitore può provocare reazioni cutanee, ma anche tosse o angioedema.



Diagnosi differenziale

Queste caratteristiche rendono
essenziale un processo di diagnosi
differenziale per arrivare
all'identificazione di un problema
farmaco-correlato

ANAMNESI

ESAME OBIETTIVO

ESAMI di LABORATORIO



Classificazione di Rawlins e Thompson

Classifica le ADR in base alla loro natura e tiene conto della **dose-dipendenza**

- Tipo A – *augmented*
- Tipo B – *bizarre*

... ma non del **tempo di esposizione**

- Tipo C – *chronic o continuous*
- Tipo D – *delayed*
- Tipo E – *end*

- Tipo F – *failure*



Classificazione ADR in base alla loro natura

TABELLA 1 Classificazione delle ADR in base alla loro natura

Classe	Caratteristica	Aspetti	Esempi
A: Augmented	Dose-dipendenza	Connessa all'azione farmacologica (effetto tossico o effetto collaterale)	Disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca da digossina
B: Bizarre	Dose-indipendenza	Indipendenza dall'azione farmacologica (su base idiosincrasica o immunologica)	Ipertermia maligna da alotano; rash cutaneo da penicillina; aplasia da ticlopidina
C: Chronic o continuous	Dose- e tempo-dipendenza	Dipendente dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco	Insufficienza renale da FANS; depositi corneali da amiodarone
D: Delayed	Effetto ritardato	Insorge solo dopo un certo lasso di tempo e/o quando il farmaco è assunto in un certo periodo	Talidomide assunta nel primo trimestre di gravidanza e focomelia alla nascita
E: End	Da sospensione della terapia	Compare solo alla sospensione di un farmaco assunto per un periodo prolungato	Soppressione dell'asse ipofisi-surrene da brusca sospensione di un glucocorticoide
F: Failure	Da fallimento della terapia	Consequente a un trattamento inefficace	Crisi ipertensiva da controllo insufficiente della pressione arteriosa con antipertensivi



ADR di tipo A - augmented

- Sono le più comuni (circa 80% di tutte ADR).
- Sono il risultato dell'attività farmacologica primaria o secondaria del medicinale (ascrivibili agli stessi meccanismi biochimici responsabili dell'effetto terapeutico del farmaco).
- Sono **dose-dipendenti** (frequenza e gravità sono direttamente proporzionali alla dose assunta)
- Possono essere, in gran parte, **prevedibili** e spesso evitabili.



ADR di tipo A - augmented

- Hanno una **bassa mortalità**.
- Il più delle volte, possono essere gestite attraverso la sospensione del farmaco, la modulazione del dosaggio o il ricorso a terapie aggiuntive.
- Sono definite dall'OMS effetti collaterali.
- Possono essere dovute da interazioni.

In quanto dose-dipendenti e correlate all'azione farmacologica, possono essere individuate e studiate durante la fase della sperimentazione clinica e pre-clinica.



Esempi ADR di tipo A

Azione farmacologica primaria:

- cefalea da nitroderivati;
- ipotensione da antiipertensivi;
- ipoglicemia da antidiabetici;
- secchezza delle fauci da antimuscarinici;
- parkinsonismo da neurolettici.

Azione farmacologica secondaria:

- diarrea da penicilline;
- stipsi da morfina;
- attività anticolinergica da antidepressivi triciclici;
- tosse da ACE-inibitori.



ADR di tipo B - bizzarre

- Sono molto più rare di quelle di tipo A.
- Tendono ad essere più gravi e sono caratterizzate da una elevata mortalità.
- Sono **imprevedibili**.
- Sono **dose-indipendenti**, la loro insorgenza non dipende dal dosaggio (sono sufficienti anche piccole quantità di farmaco per scatenare la reazione).
- Tuttavia, esistono delle eccezioni, es. reazioni idiosincrasiche su base metabolica possono essere dose-dipendenti.



ADR di tipo B - bizzarre

- Non sono correlate al meccanismo d'azione del farmaco coinvolto.
- Sono caratterizzate da un meccanismo di tipo immunologico o idiosincrasico.
- Tranne quelle da ipersensibilità immediata compaiono, in genere, tra 5 giorni e 12 settimane dall'inizio della terapia.

Non potendo quasi mai essere riprodotte a livello sperimentale, è piuttosto rara la loro identificazione nella fase della sperimentazione clinica, prima dell'immissione in commercio.



Esempi ADR di tipo B

Cute:

- orticaria;
- rash maculopapulare;
- eritema nodoso;
- eczema;
- eruzione lichenoidale;
- vasculite;
- Stevens-Johnson;
- necrolisi epidermica tossica.

Sangue:

- trombocitopenia;
- agranulocitosi;
- anemia emolitica;
- anemia aplastica.

Fegato:

- epatite colestatica.

Rene:

- nefrite interstiziale;
- glomerulonefrite.

Polmone:

- polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale).

Sistemiche:

- anafilassi;
- vasculiti;
- malattia da siero;
- lupus eritematoso sistemico.



ADR di tipo C - chronic

- Sono le reazioni avverse che avvengono durante l'assunzione cronica.
- Sono dovute ad accumulo del farmaco.
- Sono **dose-dipendenti** e **tempo-dipendenti**.
- Dato il lungo periodo di trattamento con il farmaco, può essere difficile attribuirgli l'insorgenza di una manifestazione clinica nuova.
- Es.: danno multiorgano da amiodarone, osteonecrosi della mandibola/mascella da bifosfonati, insufficienza renale da FANS.



ADR di tipo D - delayed

- Sono le reazioni avverse che avvengono in seguito ad esposizione a un farmaco avvenuta tempo prima della manifestazione clinica.
- Sono reazioni avverse poco frequenti.
- Non è possibile riconoscerle nella fase della sperimentazione pre-marketing.
- Non è facile riconoscerne l'origine farmacologica successivamente.
- Es.: focomelia neonatale da talidomide assunta nel primo trimestre di gravidanza; discinesia tardiva da antipsicotici.



ADR di tipo E - end

- Sono le reazioni avverse che avvengono in seguito a sospensione del farmaco.
- Sono reazioni avverse poco frequenti.
- Sono successive a:
 - brusca sospensione del farmaco;
 - trattamento sufficientemente lungo;
 - impiego di un farmaco a breve emivita.
- Es.: allucinazioni e convulsioni da baclofene, sindrome d'astinenza da oppioidi o da quetiapina, ischemia miocardica da β -bloccanti.



ADR di tipo F - failure

- Sono le reazioni avverse legate all'inatteso fallimento di una terapia.
- Sono ADR abbastanza comuni.
- Sono **dose-dipendenti**.
- Sono spesso conseguenza di un'interazione tra farmaci.
- Es.: crisi ipertensiva da insufficiente controllo della pressione arteriosa con antiipertensivi, gravidanza inattesa e indesiderata per interazione tra iperico e contraccettivi orali.



World Health
Organization

Classificazione in base al nesso di causalità

CERTA

L'evento insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospetto.

La reazione deve migliorare con il *dechallenge* e ricomparire con il *rechallenge*.

Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16: 355-65.



Classificazione in base al nesso di causalità

World Health
Organization

PROBABILE

L'evento insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospetto.

La reazione deve migliorare con il *dechallenge*.

Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16: 355-65.



Classificazione in base al nesso di causalità

World Health Organization

POSSIBILE

L'evento insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospetto.

IMPROBABILE

L'evento insorge con una sequenza temporale rispetto all'assunzione del farmaco che rende improbabile una relazione causale, oppure altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.



Classificazione in base al nesso di causalità

World Health
Organization

CONDIZIONATA/INCLASSIFICATA

L'evento è riportato come una reazione avversa che necessita di più dati per un'appropriata valutazione o per la quale sono in corso ulteriori valutazioni.

NON VALUTABILE/INCLASSIFICABILE

Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificabile o supportata da altre informazioni.

Meyboom RH, et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug Saf 1997; 16: 355-65.

Algoritmo di Naranjo

ALGORITMO DI NARANJO		SI	NO	NON SO
1	Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione?	+1	0	0
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4	La reazione è ricomparsa alla ri-somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5	Ci sono cause o spiegazioni alternative?	-1	+2	0
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di placebo?	-1	+1	0
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8	La gravità della reazione è stata di tipo dose-dipendente?	+1	0	0
9	Il paziente aveva già presentato la reazione ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10	L'evento avverso è stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0
		TOTALE		
INTERPRETAZIONE: <= 0 DUBBIA 1-4 POSSIBILE 5-8 PROBABILE >= 9 CERTA				



Classificazione in base alla frequenza

TABELLA 2 Classificazione delle ADR in base alla frequenza

Frequenza	Esempi
Molto frequente >1/10	Ipoglicemia da antidiabetici orali; edema da glitazoni; disfunzione renale da ciclosporina
Frequente >1/100 e <1/10	Mialgia da statine; tosse da ACE inibitori; emorragia da anticoagulanti orali; disturbi gastrointestinali da FANS
Infrequente >1/1.000 e <1/100	Miopatia e aumento degli enzimi epatici da statine; ipotensione ortostatica da alfabloccanti
Rara >1/10.000 e <1/1.000	Rabdomiolisi da statine; angioedema da ACE inibitori; mialgia da inibitori di pompa protonica; epatotossicità da statine; perdita dell'udito da fluorochinoloni
Molto rara <1/10.000	Rottura del tendine di Achille da fluorochinoloni; osteonecrosi della mandibola da bifosfonati



Fattori di rischio per ADR





Fattori di rischio



Diversi sono i fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza di una reazione avversa a farmaco:

- sesso;
- etnia;
- età;
- gravidanza/allattamento;
- patologie concomitanti;
- interazioni (farmaci, alimenti, alcool, etc.).



Sesso



Le donne sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare ADR rispetto agli uomini perché:

- fanno maggiormente ricorso al Servizio Sanitario Nazionale;
- effettuano un numero maggiore di visite mediche;
- si sottopongono a più interventi chirurgici;
- ricevono più prescrizioni di farmaci.



Sesso



L'aumento all'esposizione a farmaci non giustifica del tutto tale differenza in quanto le donne:

- hanno maggiore suscettibilità a sviluppare ADR cardiache (torsioni di punta);
- presentano maggiore rischio di:
 - tosse da ACE inibitori;
 - aumento livelli plasmatici di β -bloccanti;
 - risposta ipotensiva maggiore da Ca-antagonisti;
 - decesso in corso di terapia con digitale;
 - ADR in corso di terapia trombolitica e anticoagulante.



Sesso



E' anche vero che:

- storicamente, le donne sono sottorappresentate nei trials clinici, per via dei criteri di esclusione così come vengono definiti;
- i dati provenienti dalla sperimentazione clinica ottenuti su una popolazione prevalentemente maschile sono comunemente, e forse inappropriatamente, estrapolati per l'uso nelle donne.





Anziani

- Gli anziani sono spesso affetti da più patologie, per cui assumono diversi farmaci.
- Molti studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra età e numero di ADR.
- Gli anziani sono particolarmente vulnerabili agli eventi avversi da farmaco a causa dei cambiamenti fisiologici che accompagnano l'invecchiamento.
- È difficile stabilire se l'età da sola possa rendere i pazienti più suscettibili nei confronti di una ADR o se questo riflette semplicemente la maggior esposizione a farmaci, la presenza di molti stati patologici e di cambiamenti legati all'età.



Anziani - farmacocinetica

- L'acqua corporea totale diminuisce, mentre aumenta la percentuale di tessuto adiposo.
- Aumenta il volume di distribuzione dei farmaci liposolubili e si riduce quello dei farmaci idrosolubili.
- Si riducono i livelli di albumina (cui si legano i farmaci acidi) e aumenta l' α 1-glicoproteina acida (che lega i farmaci basici).
- Le conseguenze cliniche di queste modificazioni non sono facilmente prevedibili, poiché dipendono dalla concomitanza o meno di variazioni di altri parametri farmacocinetici.



Anziani - farmacocinetica

- L'anziano presenta una ridotta capacità di biotrasformazione epatica dei farmaci, riconducibile alla riduzione della massa epatica e del flusso ematico epatico, mentre meno evidenti sono le modificazioni dell'attività degli enzimi metabolizzanti.
- Sebbene non siano documentate significative differenze nella concentrazione degli enzimi microsomiale, sembra che le reazioni di ossidazione siano più compromesse con l'età rispetto a quelle di coniugazione.
- L'anziano, a parità di dose somministrata, presenta concentrazioni plasmatiche di numerosi farmaci più elevate rispetto al giovane adulto.



Anziani - farmacocinetica

- Queste particolarità contribuiscono a spiegare la maggiore frequenza di reazioni indesiderate dose-dipendenti riscontrate con l'aumentare dell'età, in particolare con farmaci cardiovascolari e con quelli attivi sul sistema nervoso centrale.
- Va poi sottolineato che altri fattori possono accentuare le differenze metaboliche tra giovani e anziani, quali, per esempio, le patologie intercorrenti e la polifarmacoterapia.
- La funzione renale subisce un graduale decremento con l'avanzare degli anni; ne deriva che farmaci e metaboliti ad eliminazione prevalentemente renale possono accumularsi nell'organismo, con possibile insorgenza di effetti tossici.



Bambini

- La popolazione pediatrica risulta scarsamente indagata con riferimento ad un uso razionale dei farmaci ad essa destinati.
- Molto spesso, in mancanza di dati provenienti da studi clinici specifici, vengono impiegati nei bambini medicinali in realtà autorizzati per l'età adulta, ma a dosaggi inferiori.
- Considerando il bambino come un piccolo adulto lo si espone a rischi.
- Non tutti i farmaci hanno la stessa identica risposta in lattanti, bambini e adolescenti, a causa delle differenze di metabolizzazione e assorbimento e dei diversi processi di crescita.





Fattori predisponenti

- Royal Liverpool University Hospital, 12 reparti (9 medici e 3 chirurgici), prospettico.
- 3.695 episodi che hanno coinvolto 3.322 pazienti; 545 ADR.

- **Età:** HR (Hazard Ratio) = **1,01** (95% IC: 1,00 – 1,01)

- **Sesso femminile:** HR (Hazard Ratio) = **1,33** (95% IC: 1,12 – 1,59)

- **Numero di farmaci (+ 1):** HR (Hazard Ratio) = **1,14** (95% IC: 1,09 – 1,20)

Davies. PLoS ONE. 2009; 4(2): e4439.
doi:10.1371/journal.pone.0004439





Patologie concomitanti

- Metabolismo ed eliminazione dei farmaci possono essere alterati nei pazienti con malattie del rene, del fegato o del cuore, determinando problemi di gestione della terapia.
- Ciò accade solo se le malattie degli organi citati si associano ad una notevole compromissione funzionale.
- In un paziente con una malattia renale, epatica o cardiaca, può essere difficile distinguere un evento avverso da farmaco da una manifestazione della malattia di base.



Patologie renali

- L'escrezione dei farmaci può essere notevolmente influenzata da affezioni renali.
- L'insufficienza renale, sia acuta che cronica, è caratterizzata da una riduzione della filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare, per cui l'eliminazione di farmaci idrosolubili, escreti prevalentemente in forma non metabolizzata, è rallentata, con accumulo e possibile comparsa di reazioni avverse.
- La posologia di questi farmaci deve essere, pertanto, modificata, in funzione dell'entità del danno renale, o riducendo la dose o allungando gli intervalli di somministrazione.
- La clearance della creatinina è il parametro biochimico più usato per valutare la capacità escretiva renale.



Patologie epatiche

- Negli stadi avanzati di malattie epatiche croniche, come la cirrosi, si può determinare una condizione di ipoalbuminemia con diminuzione del legame proteico dei farmaci acidi.
- L'aumento della quota libera (fenitoina, salicilati) può comportare un aumentato rischio di effetti indesiderati in pazienti epatopatici ipoalbuminemici.
- Dal momento che il fegato svolge un ruolo centrale nel metabolismo dei farmaci, malattie epatiche possono influenzare la cinetica di quei farmaci che sono eliminati prevalentemente attraverso una biotrasformazione epatica, determinando elevati livelli plasmatici.



Interazioni tra farmaci



- Importante causa di sviluppo di ADR (6-30%).
- Aumentano proporzionalmente al numero di farmaci assunti e quanto maggiore è il numero di farmaci tanto maggiore è la probabilità di inappropriata prescrizione.
- 6% circa delle prescrizioni conteneva associazioni di farmaci per le quali era nota un'evidenza elevata di poter causare ADR (Buurma, Drug Saf, 2006).

Interazioni tra farmaci



- ASL Caserta, Arianna Database, 300.000 cittadini, anno 2003.
- 63,5% MMG ha prescritto almeno una volta statine e macrolidi a rischio interazione.
- 3,2% degli utilizzatori di statine ha ricevuto una prescrizione concomitante di macrolide ad alto rischio di interazione.
- 11,9% dei pazienti ha interrotto la terapia con statine dopo la co-prescrizione.

Eur J Clin Pharmacol (2005) 61: 615–620
DOI 10.1007/s00268-005-0973-z

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

Nadia Piacentini · Giuseppa Trifiro · Michele Tarì · Sabatino Meranti · UYIC group · Vincenzo Accorci

Statin–macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database

Received: 7 February 2005 / Accepted: 23 June 2005 / Published online: 26 July 2005
© Springer-Verlag 2005

Abstract Introduction: The myopathy risk associated with statin use increases in case of concomitant prescription of certain drugs, such as cytochrome P₄₅₀ (CYP) system inhibitors (i.e., macrolides). The aim of this study was to assess whether concurrent statin/macrolide prescriptions at high interaction risk are commonly written in a general practice setting. **Methods** For this study, 156 general practitioners (GPs) with a patient population of about 200,000 individuals, and participating in the Arianna database set up by “Caserta-1” Local Health-Service Agency (ASL), were recruited. Within such a study sample, subjects receiving at least one statin/macrolide concomitant prescription during the year 2003 were identified. Sensitivity analysis was performed to assess the time distribution of high-risk macrolide prescriptions written within ± 10 days from the statin prescription date. **Results** Among 100,124 patients included in the study, 7,176 (3.8%) received at least one statin prescription during the observation period. Of these, 226 (2.2%) were occasionally co-prescribed with any macrolide on the same date, in 153 cases (2.1% of statin users) the macrolide being of high interaction risk. In particular, 2.1% (55) of simvastatin users and 2.2% (64) of patients on atorvastatin were prescribed with high-risk macrolide on the same date versus 0.6% and 1.8% of patients prescribed with fluvastatin and pravastatin, respectively. Concerning GPs, 99 (63.5%) co-administered statin and macrolide at high interaction risk at least once. **Conclusions** Most GPs occasionally prescribed statin/macrolide at high inter-

action risk on the same date, despite the availability of therapeutic alternatives. Prevention strategies targeted to increase awareness of health professionals about the interaction risks of widely prescribed drugs are needed.

Keywords Statin · Macrolide · Concomitant prescription · General practitioners

Introduction

Several studies have reported that 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, also known as statins, are the most worldwide prescribed drugs in the dyslipidaemia treatment, since their benefits have been largely proven [1–6].

Concerning safety profile, statin monotherapy appears to be associated with a low frequency of adverse events [3], the most serious of them being myopathy, evolving up to rhabdomyolysis in approximately 0.1% of statin users [8]. Furthermore, the risk of statin-induced adverse events is increased by dynamic or kinetic interactions between statins and some other drugs [7]. Lovastatin, simvastatin and atorvastatin are mostly metabolised by cytochrome P₄₅₀ (CYP)3A4 isoenzymes, while fluvastatin and pravastatin are not significantly metabolised by this system. Consequently, CYP3A4 inhibitor drugs, such as cyclosporine A, warfarin, imidazole antifungals and macrolides, are potentially at interaction risk with lovastatin, simvastatin and atorvastatin [9], and much less with fluvastatin and pravastatin [9].

Accordingly, the Australian Adverse Drug Reactions Bulletin reported in February 2004 that concomitant CYP3A4 inhibitor drug use is the major risk factor for muscle disorders induced by statins [10]. With regard to macrolides, these antibiotics are classified into three different groups on the basis of their CYP3A4 affinity [11]: the first group consists of erythromycin, which strongly binds and inhibits CYP3A4; the

N. Piacentini · G. Trifiro (✉) · V. Accorci
Department of Clinical and Experimental Medicine
and Pharmacology, Pharmacy Unit, University of Messina,
Via Coscaire Valeria Guza, 98125 Messina, Italy
E-mail: piacentini@unime.it
Tel.: +39-090-2211878
Fax: +39-090-2211180
M. Tarì · S. Meranti
UYIC group,
Caserta Local Health Service, Caserta, Italy

Piacentini. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61: 615–20.

Interazioni tra farmaci



Modificazione qualitativa e/o quantitativa degli effetti di un farmaco causata dalla precedente o concomitante assunzione di altri farmaci e/o altri prodotti.



FAVOREVOLE



Aumentata efficacia
Diminuita tossicità



SFAVOREVOLE



Diminuita efficacia
Aumentata tossicità



Cosa può succedere?



- Effetto **MAGGIORE** di quello desiderato.
- Effetto **MINORE** di quello desiderato.
- Effetto completamente **DIVERSO** da quello desiderato.



Meccanismi



FARMACODINAMICI

- possibile effetto additivo, sinergico o di antagonismo sull'azione farmacologica

FARMACOCINETICI

- modifiche dell'assorbimento gastroenterico;
- spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche;
- induzione/inibizione del metabolismo;
- interferenza a livello dell'escrezione renale.



Interazioni farmacocinetiche



A livello dell'assorbimento

Un farmaco riduce o aumenta
l'assorbimento intestinale di un secondo
farmaco



Interazioni - assorbimento



- Gli antiacidi a base di idrossido di alluminio riducono l'assorbimento di ciprofloxacina, ferro, tetracicline, atenololo, captopril, digossina, gabapentina, itraconazolo, levotiroxina, ticlopidina.
- Gli antiacidi anti-H2 riducono l'assorbimento di claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo.
- L'assunzione contemporanea di bifosfonati e di calcio può portare a ridotta biodisponibilità di entrambi.



Interazioni farmacocinetiche



A livello della distribuzione

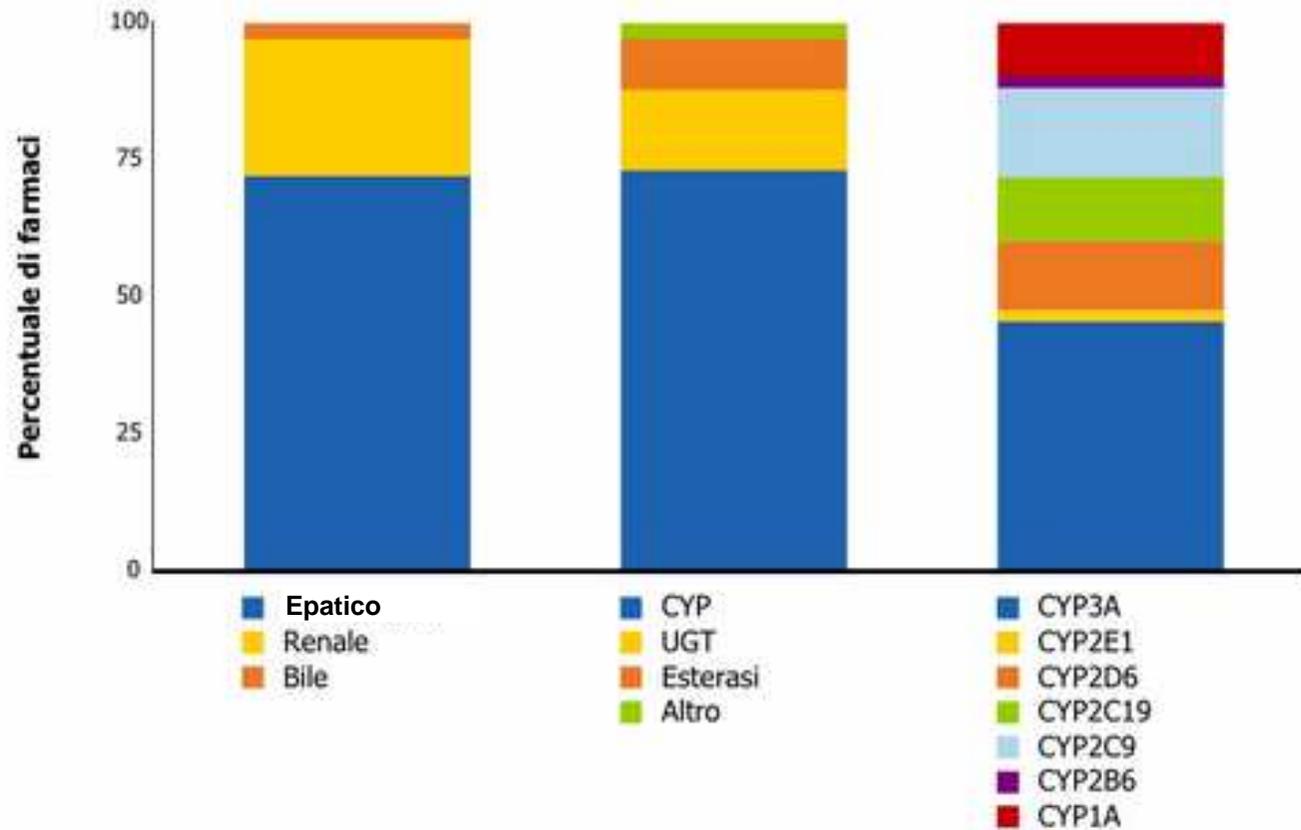
Un farmaco spiazza il legame alle proteine plasmatiche di un secondo farmaco



A livello del metabolismo

Un farmaco aumenta o riduce
l'inattivazione metabolica di un secondo
farmaco

Metabolismo dei farmaci ed enzimi coinvolti



Wienkers LC Nature Reviews Drug Discovery 2005 4, 825-833



Metabolismo epatico

Citocromo P450

- La famiglia degli isoenzimi del gene P450 (citocromi, CYP) si è differenziata (in miliardi di anni) per garantire il metabolismo di un numero sempre crescente di xenobiotici.
- Negli ultimi anni sono stati identificati circa sette CYP, i quali svolgono un ruolo determinante nel metabolismo dei farmaci (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2E1).

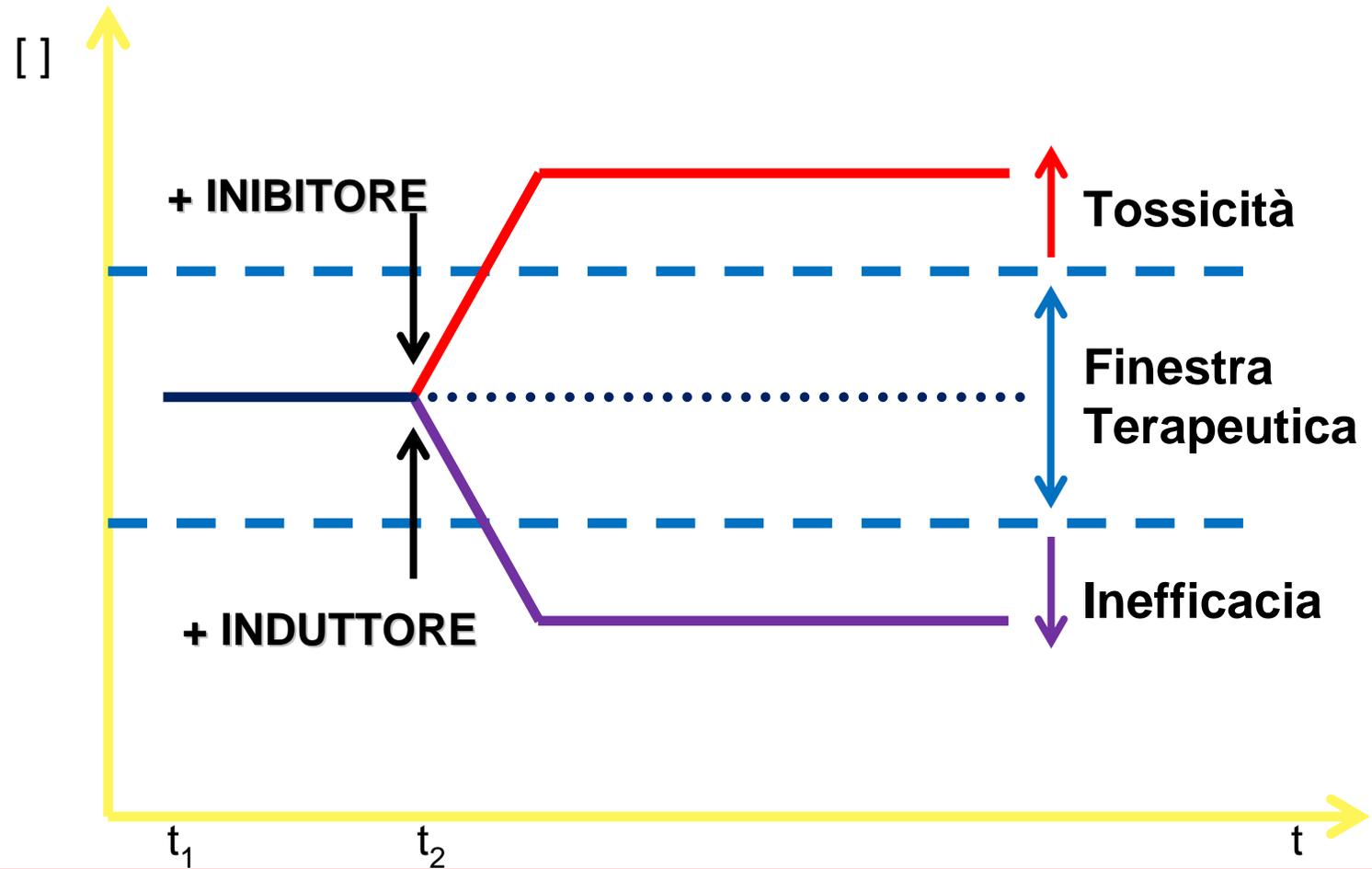


Metabolismo epatico

Citocromo P450

- Alterazioni anche importanti nella concentrazione plasmatica dei farmaci in circolo possono essere determinate da:
 - ⇒ competizione tra due farmaci che sono substrati dello stesso CYP;
 - ⇒ attività inibitoria o induttrice nei confronti di uno o più CYP da parte di altri farmaci.

Interazioni farmacocinetiche





Esempi di farmaci ritirati dal mercato a causa di interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico a carico di CYP

Principio attivo	Uso terapeutico	Problema correlato alla sicurezza	Anno del ritiro
Tertenadina	Allergia	Prolungamento del QTc	1998
Mibefradil	Ipertensione	Prolungamento del QTc	1998
Bromfenac	Antinfiammatorio non steroideo	Tossicità	1998
Astemizolo	Allergia	Prolungamento del QTc	1999
Cisapride	Pirosi	Prolungamento del QTc	2000
Alosetron	Sindrome dell'intestino irritabile	Tossicità	2000
Cerivastatina	Iperlipidemia	Tossicità	2001
Nefazodone	Antidepressivo	Prolungamento del QTc	2003

CYP, citocromo P450

Wienkers LC Nature Reviews Drug Discovery 2005 4, 825-833



Interazioni tra farmaci



Statine – Macrolidi

⇒ Claritromicina ed eritromicina inibiscono il metabolismo CYP3A4 dipendente delle statine aumentando i livelli plasmatici della statina, con aumento del rischio di effetti avversi (rabbdomiolisi).

Preferire azitromicina / pravastatina (fluva-rosu).

Dabigatran – Amiodarone.

⇒ Amiodarone è inibitore del trasportatore dell'efflusso della P-glicoproteina, dabigatran è substrato di questo trasportatore, con inibizione dell'escrezione di dabigatran AUC e Cmax aumentano del 60 e 50%, possibile aumento sanguinamento.

Ridurre dose dabigatran.

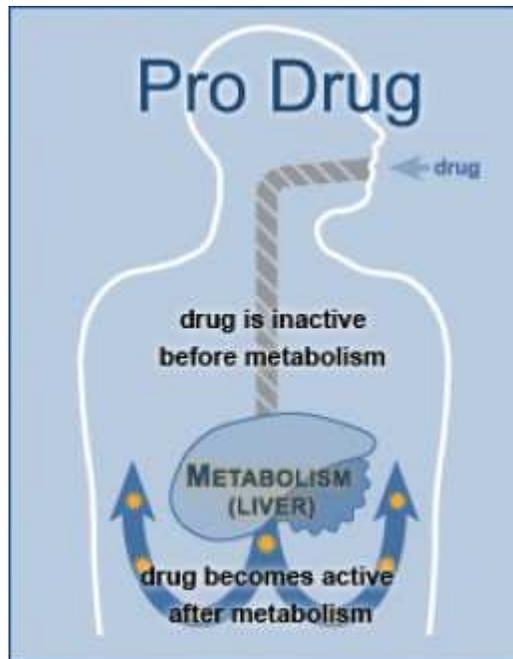


Interazioni tra farmaci



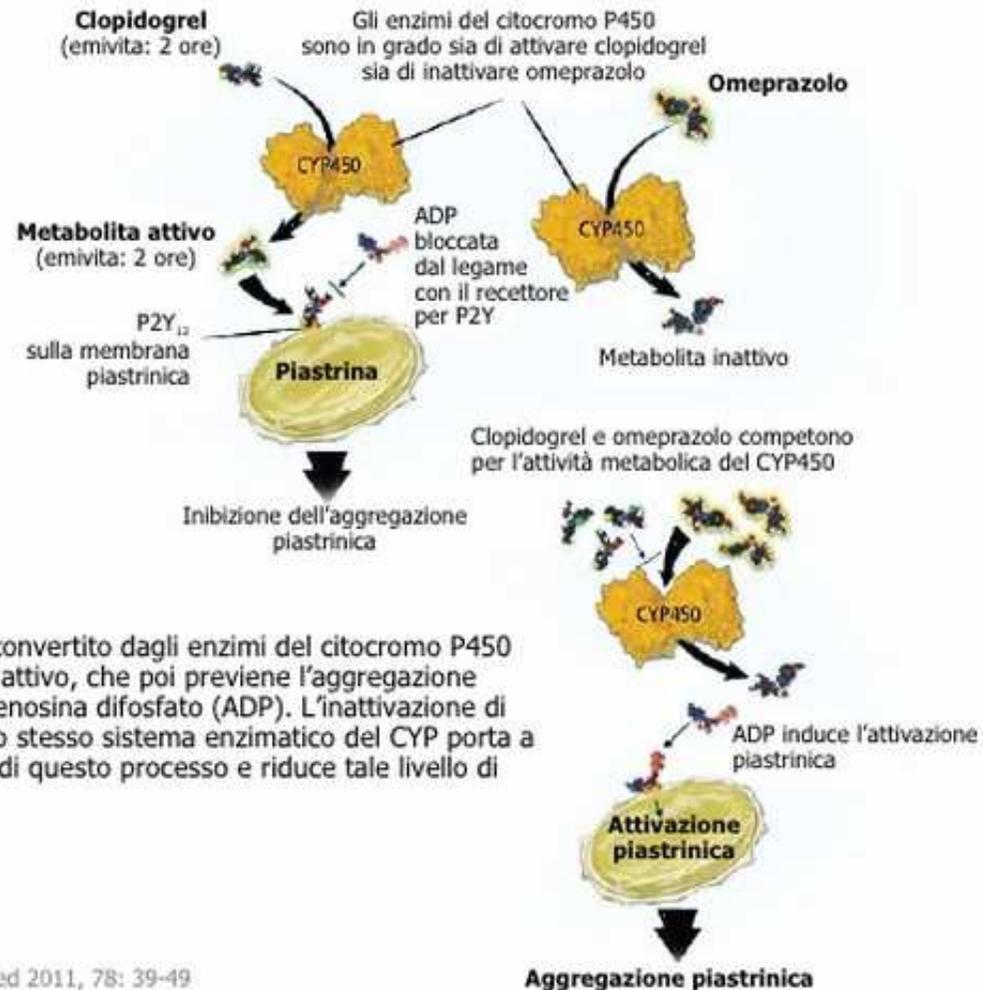
- **Clopidogrel – IPP – Statine**

- clopidogrel è un profarmaco, la bioattivazione avviene attraverso due linee metaboliche diverse catalizzate rispettivamente da CYP2C19 e CYP3A4;
- gli inibitori di pompa protonica sono sia substrati sia moderati inibitori del CYP2C19, bloccano una delle linee di attivazione di clopidogrel;
- le statine sono substrati del CYP3A4 per cui competono con clopidogrel a livello della seconda linea metabolica;
- si riduce la bioattivazione di clopidogrel e quindi il suo effetto terapeutico.



Preferire rabeprazolo (panto) / pravastatina (fluva).

Possibile interazione tra clopidogrel e omeprazolo



Clopidogrel deve essere convertito dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) nel suo metabolita attivo, che poi previene l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato (ADP). L'inattivazione di omeprazolo da parte dello stesso sistema enzimatico del CYP porta a un'inibizione competitiva di questo processo e riduce tale livello di inibizione.

Da Madanick RD Clev Clin J Med 2011, 78: 39-49

Original Investigation

Bleeding Risk of Patients With Acute Venous Thromboembolism Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin

Bruce L. Davidson, MD, MPH; Sara Verheijen, BS; Anthonie W. A. Lensing, MD, PhD; Martin Gebel, PhD; Timothy A. Brighton, MBBS; Roger M. Lyons, MD; Jeffrey Rehm, MD; Martin H. Prins, MD, PhD

Hazard Ratio of bleeding

Davidson. JAMA Intern Med. 2014;
doi:10.1001/jamainternmed.2014.946

HR 1.77 (1.12–1.53)

relevant bleeding

HR 2.37 (1.51–3.75)

major bleeding

Anticoagulant treatment **plus NSAIDs**

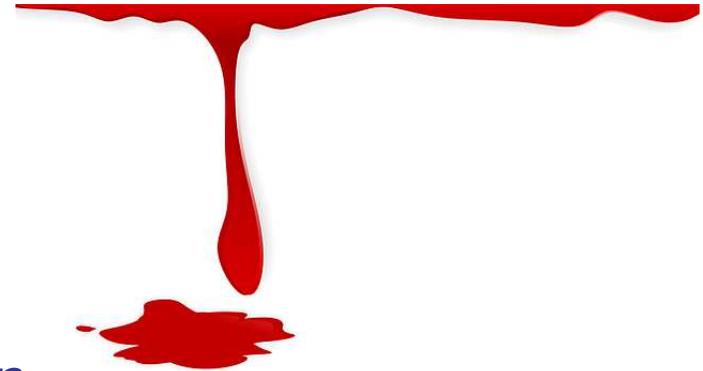
HR 1.70 (1.38–2.11)

relevant bleeding

HR 1.50 (0.86–2.62)

major bleeding

Anticoagulant treatment **plus aspirin**





Anticoagulants with NSAID or Aspirin

Table 3. Hazard Ratios for Clinically Relevant and Major Bleeding in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) or Aspirin Users vs Nonusers, Adjusted for Sex, Age, and Creatinine Clearance

Variable	Hazard Ratio (95% CI)		
	vs No NSAID	vs No Aspirin	vs Neither ^a
NSAID			
Rivaroxaban			
Clinically relevant bleeding	1.90 (1.45-2.49)	...	2.05 (1.56-2.70)
Major bleeding	2.56 (1.21-5.39)	...	2.62 (1.23-5.60)
Enoxaparin-VKA			
Clinically relevant bleeding	1.65 (1.26-2.17)	...	1.75 (1.33-2.30)
Major bleeding	2.28 (1.28-4.04)	...	2.49 (1.39-4.48)
Aspirin			
Rivaroxaban			
Clinically relevant bleeding	...	1.81 (1.36-2.41)	1.96 (1.47-2.62)
Major bleeding	...	1.50 (0.63-3.61)	1.72 (0.70-4.20)
Enoxaparin-VKA			
Clinically relevant bleeding	...	1.59 (1.17-2.17)	1.70 (1.24-2.33)
Major bleeding	...	1.50 (0.74-3.05)	1.79 (0.87-3.70)



Triple Whammy

Termine introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un antagonista dell'angiotensina II (ARB), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi.

L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato ad un incremento del rischio di insufficienza renale.



ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs-the triple whammy*. Med J Aust 2000;172:184-5.

Loboz KK, Shenfield GM. *Drug combinations and impaired renal function - the 'triple whammy'*. Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.

ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs: a dangerous combination*. Aust Adv Drug React Bull 2003;22:14-5.

ADRAC. *Beware the triple whammy!* Aust Adv Drug React Bull 2006;25:18.

Lapi. BMJ 2013;346:e8525

RESEARCH

Rate Ratio of acute kidney injury

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

 OPEN ACCESS

Francesco Lapi *pharmacoepidemiology fellow*^{1,2,3}, Laurent Azoulay *assistant professor*^{1,4}, Hui Yin *statistician*¹, Sharon J Nessim *assistant professor and nephrologist specialist*⁵, Samy Suissa *professor and director*^{1,2}

RR 1.02

(95% CI: 0.81 – 1.28)

Diuretics **plus NSAIDs**

RR 0.89

(95% CI: 0.69 – 1.15)

ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) **plus NSAIDs**

RR 1.31

(95% CI: 1.12 – 1.53)

Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) **plus NSAIDs**



Rate ratio of acute kidney injury associated with exposure to current double or triple therapy combination according to half life of NSAID and duration of use.

Current use*	Cases (n=2215)	Controls (n=21 993)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
Diuretics only	209 (9.4)	2632 (12.0)	Reference	Reference
Diuretics plus NSAIDs:				
NSAID's half life <12 hours	151 (6.8)	1656 (7.5)	1.18 (0.95 to 1.47)	1.03 (0.82 to 1.30)
NSAID's half life ≥12 hours	5 (0.2)	83 (0.4)	0.74 (0.30 to 1.85)	0.76 (0.30 to 1.91)
Duration‡ ≤30 days	32 (1.4)	208 (1.0)	1.87 (1.25 to 2.79)	1.46 (0.96 to 2.24)
Duration‡ 31-60 days	26 (1.2)	246 (1.1)	1.32 (0.86 to 2.04)	1.12 (0.71 to 1.76)
Duration‡ 61-90 days	36 (1.6)	379 (1.7)	1.20 (0.83 to 1.74)	1.04 (0.71 to 1.53)
Duration‡ >90 days	62 (2.8)	906 (4.1)	0.90 (0.67 to 1.21)	0.83 (0.61 to 1.13)
Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers				
Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers plus NSAIDs:				
NSAID's half life <12 hours	520 (23.5)	2343 (10.7)	1.33 (1.15 to 1.53)	1.29 (1.11 to 1.51)
NSAID's half life ≥12 hours	24 (1.1)	81 (0.4)	1.73 (1.08 to 2.77)	1.77 (1.07 to 2.93)
Duration‡ ≤30 days	83 (3.8)	234 (1.1)	2.00 (1.52 to 2.63)	1.82 (1.35 to 2.46)
Duration‡ 31-60 days	94 (4.2)	309 (1.4)	1.76 (1.37 to 2.27)	1.63 (1.24 to 2.15)
Duration‡ 61-90 days	140 (6.3)	500 (2.3)	1.66 (1.34 to 2.06)	1.56 (1.24 to 1.97)
Duration‡ >90 days	227 (10.3)	1381 (6.3)	1.00 (0.84 to 1.20)	1.01 (0.84 to 1.23)





Interazioni – condizioni a rischio



Polifarmacoterapia

- Situazione ad elevato rischio in quanto la probabilità di interazioni aumenta in maniera proporzionale al numero di farmaci assunti.

Pazienti geriatrici

- Molti pazienti anziani necessitano di più farmaci per trattare vari problemi di salute e l'invecchiamento può modificare la cinetica dei farmaci e/o la sensibilità recettoriale.

Insufficienza renale ed epatica

- Le condizioni che alterano la cinetica dei farmaci aumentano il rischio di interazioni.



Interazioni – farmaci a rischio



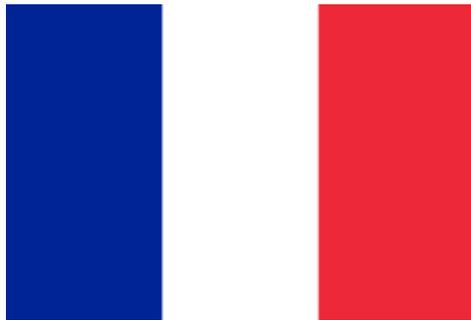
Farmaci con indice terapeutico ristretto

Farmaci ad alto rischio di interazioni

- Antiaritmici, anticoagulanti, antiepilettici, antiretrovirali, antidepressivi, ipoglicemizzanti orali, betabloccanti, digitalici, simpaticomimetici, triptani, FANS, ipolipemizzanti, antifungini azolici e immunosoppressori.

Farmaci con rischi specifici

- Non appartengono ai gruppi a rischio, ma possono causare interazioni; eritromicina più propensa rispetto ad altri macrolidi a dare interazioni, mentre azitromicina, meno incline, rappresenta prima scelta in caso di polifarmacoterapia.



<http://ansm.sante.fr>





La ricerca del segnale in farmacovigilanza





Farmacovigilanza - obiettivo

- Il principale obiettivo è l'individuazione di eventi clinici avversi connessi all'uso dei medicinali, sia che siano ignoti o nuovi in termini di aspetto clinico, gravità o frequenza.
- Ciò comporta la ricerca di preliminari **segnali**.
- L'OMS definisce come segnale «*un'informazione riferita su una possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco, relazione che sia ignota o precedentemente documentata in modo incompleto*».



Sospetto di un possibile evento avverso farmaco-correlato

IPOTESI



Analisi dei dati disponibili
(banche dati, registri, ..)

RAFFORZAMENTO DEL SEGNALE



Studi post-registrativi di
sicurezza.

VALIDAZIONE DEL SEGNALE



Intervento regolatorio



Nessun intervento



Segnalazione spontanea aneddotica

- La segnalazione spontanea aneddótica, o **case report**, è uno strumento utile per attirare l'attenzione su un sospetto di una possibile ADR grave, inattesa e/o complessa.
- Consiste nell'invio ad una rivista di una breve comunicazione descrittiva di un evento avverso insorto in un paziente nel caso si sospetti che la causa sia da attribuire alla terapia farmacologica.
- Ogni segnalazione può rappresentare un segnale di allarme che potrà essere confermato o confutato da studi successivi.



Case report

McBride WG. The Lancet 1961 (Dec. 16); 278: 1358.

①

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

②

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

③

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

④

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

⑤

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

① Ipotesi

② Prevalenza

③ Sospetto

④ Descrizione

⑤ Appello



Segnalazione volontaria organizzata

- **OMS – Program on International Drug Monitoring - 1968.**
- Compilazione di una scheda da parte di un professionista sanitario^(*) che osserva, nell'ambito della propria pratica quotidiana un evento che egli **sospetta** essere dipendente da un farmaco.
- Invio della scheda ad un centro di farmacovigilanza.
- Alimentazione di una banca dati, utilizzata, periodicamente, per l'analisi dei segnali.

(*) Possibilità di segnalazione diretta da parte del cittadino



Segnalazione spontanea

VANTAGGI

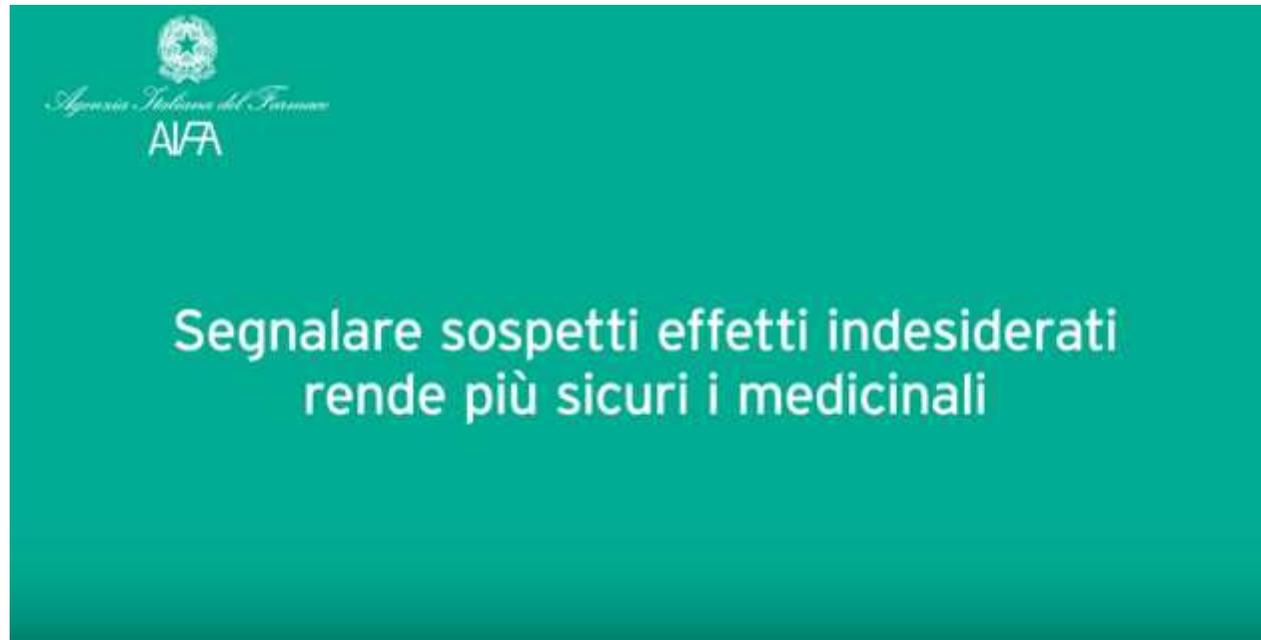
- sistema semplice, rapido ed economico;
- riguarda tutti i farmaci in commercio;
- coinvolge tutti i pazienti;
- non interferisce con la pratica prescrittiva;
- fornisce allarme precoce su ADR non note, spesso gravi.

LIMITI

- difficile stabilire una relazione causale tra farmaco ed evento;
- difficile individuare reazioni ritardate;
- non fornisce dati di incidenza;
- determina una sottostima delle ADR a causa della sottosegnalazione;
- condizionata dal giudizio dell'osservatore.



Campagna europea su segnalazione effetti avversi



https://youtu.be/SVHCu24xwu4?list=UUPLAYER_aifaufficiale



Record linkage

Consiste nel collegare tra loro registri o banche dati per stabilire una correlazione tra eventi insorti in un paziente e i farmaci prescritti.

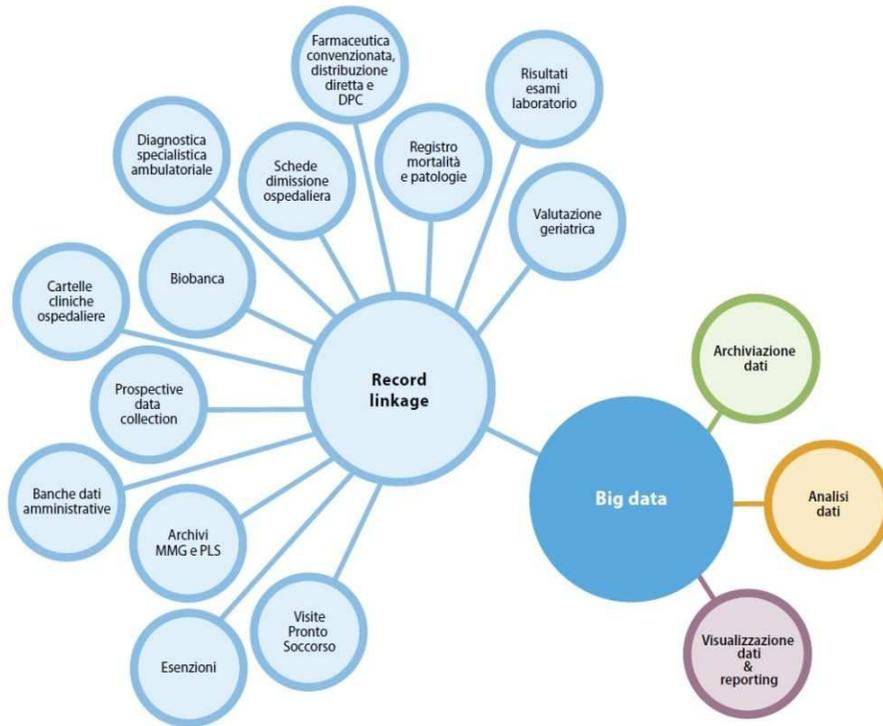
Sono stati confermati importanti segnali:

- antiistaminici e incidenti stradali;
- practololo e sindrome oculare.

LIMITI:

- metodica costosa;
- fortemente dipendente dall'accuratezza di registrazione dei dati;
- necessari tempi lunghi.

Record linkage





Segnalazione spontanea e identificazione del segnale



Identificazione del segnale

- *Valutazione dei singoli casi*
- *Analisi quantitativa dei dati aggregati*

Verifica del segnale

- *Ulteriori approfondimenti*
- *Studi epidemiologici*

Intervento

- *Decisione regolatoria*
- *Comunicazione del rischio*
- *Minimizzazione del rischio*



Valutazioni di farmacovigilanza e azioni regolatorie di safety

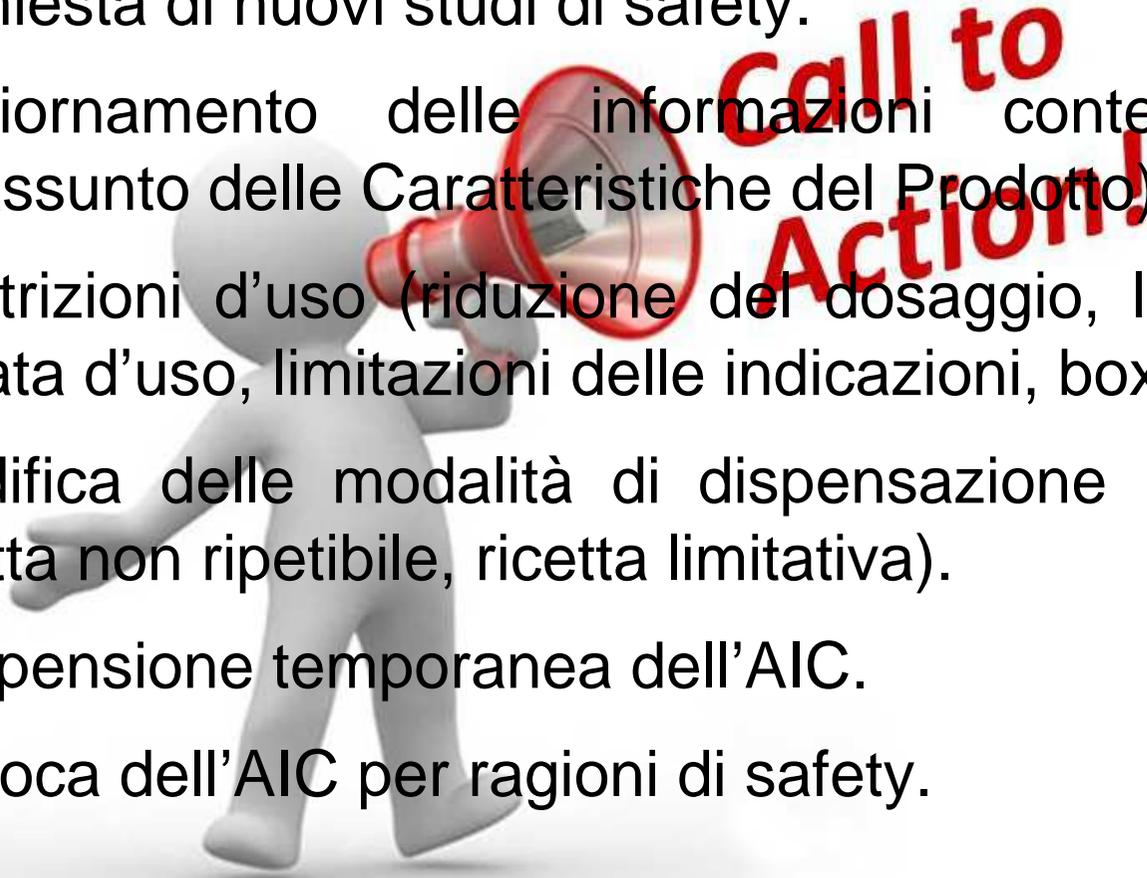


- Il compito dei sistemi di farmacovigilanza è quello di monitorare il profilo rischio/beneficio dei farmaci nel periodo successivo all'autorizzazione alla loro immissione in commercio.
- Tale monitoraggio deve essere condotto in maniera continuativa sia dai titolari dell'AIC del farmaco in questione, sia dalle autorità regolatorie competenti (in Italia l'AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco), nel rispetto delle relative procedure



Possibili interventi regolatori

- Richiesta di nuovi studi di safety.
- Aggiornamento delle informazioni contenute nell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)
- Restrizioni d'uso (riduzione del dosaggio, limitazione della durata d'uso, limitazioni delle indicazioni, box warning).
- Modifica delle modalità di dispensazione (ricetta medica, ricetta non ripetibile, ricetta limitativa).
- Sospensione temporanea dell'AIC.
- Revoca dell'AIC per ragioni di safety.





Comunicati diretti all'operatore sanitario

- Una «Dear Health Care Professional Letter» (in Italia «Nota Informativa Importante») rappresenta una modalità informativa immediata per fornire dati di sicurezza ed efficacia sull'uso di un medicinale direttamente all'operatore sanitario.
- Viene inviata dal titolare dell'AIC o dall'Autorità regolatoria in caso di comunicazioni urgenti o modifiche della scheda tecnica che influiscono sull'appropriatezza d'uso, o in caso di variazioni delle evidenze relative al profilo rischio/beneficio del farmaco in questione.



Ritiro del farmaco dal commercio

Il caso di cisapride

(... ovvero il caso di un farmaco efficace e relativamente sicuro ritirato dal commercio per inefficacia degli interventi regolatori)



Cisapride

- Procinetico attivo sulla mobilità intestinale approvato nel 1993.
- 1995: primi casi di gravi disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, fibrillazione atriale, torsioni di punta e allungamento del tratto QT dell'ECG)
- La maggior parte di tali reazioni avverse si è verificata in pazienti che assumevano contemporaneamente farmaci controindicati o che avevano una patologia pregressa in grado di aumentare il rischio di aritmia ventricolare.
- Luglio 2000: ritiro del farmaco da parte dell'azienda produttrice negli USA.
- 386 segnalazioni di aritmie ventricolari gravi (125 fatali) e 50 segnalazioni di morte improvvisa per cause non meglio identificate.



Farmaci che interagiscono con cisapride

- Antiallergici
- Antianginosi
- Antiaritmici
- Antibiotici
- Antidepressivi
- Antimicotici
- Antinausea
- Antipsicotici
- Inibitori delle proteasi

Interazione farmacocinetica dovuta all'inibizione dell'isoenzima CYP3A4 causata da questi farmaci e al conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride fino a valori tali da causare gravi disturbi del ritmo cardiaco.



Dear Health Care Professional Letters

Febbraio 1995

- Interazione con gli antimicotici azolici (fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo).

Ottobre 1995

- Interazione con gli antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina, troleandomicina).

Giugno 1998

- Interazione con inibitori delle proteasi (indinavir, ritonavir) e antidepressivi (nefazodone).

Gennaio 2000

- Invito ai medici ad eseguire ECG ed esami ematici specifici prima della prescrizione.



Impatto degli interventi regolatori

- Nel 2000 Smalley e coll. (JAMA 2000;284:3036-9), dopo aver esaminato l'efficacia delle DHCPL nel limitare la prescrizione simultanea di cisapride con farmaci controindicati, in particolare di quelli capaci di scatenare aritmie cardiache, hanno concluso che *«le iniziative regolatorie non hanno avuto un notevole impatto sulla co-prescrizione»*.
- Uno studi pubblicato nel 2001 da Jones e coll. (JAMA 2001;286:1607-9) ha verificato che su 131.485 prescrizioni di cisapride, vi sono stati *4.414 casi di sovrapposizione con almeno un farmaco controindicato (3,4%)*.



Impatto degli interventi regolatori

- Nel 2001 è stato pubblicato uno studio di Raschetti e coll. (JAMA 2001;284:1840-1), in collaborazione con la Regione Umbria. Durante il periodo di quasi 4 anni, in Umbria sono stati prescritti 227.879 cicli di terapia con cisapride a 77.146 pazienti e sono stati identificati *10.211 casi di sovrapposizione (4,5%)* nel 7,6% dei soggetti esaminati.
- In oltre il 50% di questi pazienti cisapride e il farmaco controindicato sono stati prescritti lo stesso giorno.
- I farmaci associati più di frequente sono stati macrolidi, antiaritmici e beta-bloccanti.
- *Sembra che i medici non abbiano modificato il proprio atteggiamento prescrittivo.*



Cisapride – motivi del ritiro

«... Nonostante gli sforzi fatti per ridurre i rischi, l'Azienda produttrice ha deciso, dopo essersi consultata con la Food and Drug Administration, che la prescrizione ulteriore del farmaco negli Stati Uniti **avrebbe portato a rischi inaccettabili.**»

Con il ritiro dal commercio di cisapride, è aumentato notevolmente il consumo di domperidone e di metoclopramide; tendenza che ha interessato anche la popolazione pediatrica, sebbene metoclopramide sia controindicata al di sotto dei 16 anni.

Da cui un significativo aumento delle ADR neurologiche (sintomi extrapiramidali anche gravi) tipiche di metoclopramide.



L'organizzazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e la scheda di segnalazione





Segnalazione spontanea

EVENTO CLINICO INDESIDERATO



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO



SOSPETTO DI UNA RELAZIONE CAUSALE

(L'assenza di certezza elimina in parte la preoccupazione di una responsabilità.)

Sospetta ADR



Segnalazione



Cosa segnalare

ADR - nuova definizione -

Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale

⇒ uso conforme alle indicazioni contenute nell'AIC

⇒ uso NON conforme alle indicazioni:

- sovradosaggio,
- uso improprio,
- abuso

⇒ errori terapeutici

⇒ esposizione professionale



Come segnalare

« I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni*, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, ... »

*** 36 ore nel caso di farmaci biologici**

E' stato indicato un limite temporale, ma è importante che, prima dell'invio della scheda di segnalazione, vengano raccolte le informazioni necessarie per la valutazione del caso (esito ed eventuali esami di laboratorio).



A chi segnalare

« ... al Responsabile di Farmacovigilanza
della struttura sanitaria di appartenenza ... »

ASL VC – SS Risk Management
dott. Roberto CORGNATI



Come inviare la segnalazione



- Invio della scheda a mezzo fax

0161 593829

- Invio della scheda per posta

c.so M. Abbiate 21 – 13100 Vercelli

- Invio della scheda mediante @mail

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it



Come inviare la segnalazione



VigiFarmaco Accedi

Italiano Set your language. ▾

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Di cosa si tratta ?



1. Gli studi clinici



2. Le reazioni avverse



3. La segnalazione spontanea



VIGIFARMACO

VigiFarmaco Accedi

Quale modulo desideri ?



Sono un operatore sanitario

Sono un operatore sanitario (medico ospedaliero, medico specialista, medico di medicina generale, farmacista, infermiere, etc.) e voglio segnalare i disturbi che io o i miei pazienti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

[Prosegui](#)



Sono un cittadino

Sono un cittadino e voglio segnalare i disturbi che io, i miei familiari o i miei conoscenti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

[Prosegui](#)

Lo sapevi che...

Puoi registrarti all'applicazione come operatore sanitario o come cittadino. Entrando in VigiFarmaco con le tue credenziali le segnalazioni saranno già precompilate con i tuoi dati ed eviterai di dover indicare il tuo ruolo (cittadino o operatore sanitario) in questa pagina.

<https://www.youtube.com/watch?v=G9SIC3fOYsM&feature=youtu.be>



Google -> "aslvc farmacovigilanza"

Dimensioni carattere: Alto contrasto Layout Reimposta

Cerca nel sito...

CONTATTI

Home Albo Pretorio Area Riservata Modulistica Contatti Come fare Reparti Prevenzione Servizi on line per i cittadini

118 **GUARDIA MEDICA** **U.R.P. UFFICIO RELAZIONI con il PUBBLICO** **C.U.P. CENTRI UNIFICATI di PRENOTAZIONE** **ELENCO FARMACIE** **TICKET** **CONSULTAZIONE REFERTI** **PORTALE FORNITORI**

Sei qui: [Home](#) > [Servizi e Prestazioni](#) > [Assistenza Farmaceutica](#) > [Farmacovigilanza](#)

CARTA DEI SERVIZI

- Organizzazione
- Strutture
- Servizi e Prestazioni
 - AMBULATORIO MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI
 - ASSISTENZA FARMACEUTICA
 - FARMACEUTICA TERRITORIALE
 - FARMACIA OSPEDALIERA
 - FARMACIE DELLA ASLVC
 - FARMACOVIGILANZA**

Farmacovigilanza

Ultima modifica: Lunedì, 11 Maggio 2015 09:29

RAZIONALE

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci (AIC) succede ad un sistema articolato di sperimentazioni cliniche - di fase I, fase II e fase III - attraverso il quale si passa dalla verifica su pochi pazienti a studi via via più ampi, in grado di dare una ragionevole probabilità che l'uso di un farmaco abbia un profilo beneficio-rischio favorevole.

Tuttavia, al momento dell'immissione di un farmaco sul mercato sono note solo una parte delle informazioni di efficacia e di sicurezza relative ad esso, e ciò è soprattutto vero per quanto riguarda la sicurezza.

Il fatto che proprio il tema della sicurezza sia quello che desta le maggiori preoccupazioni è provato dalla lunga lista di farmaci ritirati dal mercato nei primi anni di commercializzazione a seguito della scoperta di importanti reazioni avverse, non identificate nelle fasi della sperimentazione clinica. Basti pensare che per avere una probabilità del 95% di rilevare una reazione avversa che ha un'incidenza di 1 su 1000 devono essere osservate almeno 3000 persone e raramente un numero così elevato di soggetti vengono arruolati durante la fase III della sperimentazione clinica; alcune reazioni avverse hanno poi un periodo di latenza decisamente superiore alla normale durata degli studi clinici; la politerapia è un importante fattore di rischio per le reazioni avverse, mentre è normalmente una condizione di esclusione dai trial clinici.

È evidente, quindi, che le sperimentazioni cliniche, per quanto siano condotte in modo scrupoloso e per quanto siano di ampie dimensioni e di lunga durata, non sono in grado di mettere in risalto reazioni avverse rare o che si manifestano a lunga distanza di tempo.



<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

DOVE INVIARE LE SCHEDE DI SEGNALAZIONE

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa compilate dagli operatori sanitari e quelle compilate dai cittadini devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza individuato presso l'Azienda Sanitaria di appartenenza.

Presso la ASL VC è stato individuato quale Responsabile di farmacovigilanza il **dott. Roberto CORGNATI**, raggiungibile ai seguenti recapiti:

Struttura: S.S. Risk Management

Indirizzo: c.so Mario Abbiate, 21 - 13100 Vercelli

Telefono: 0161 593120 - 0161 593943

Fax: 0161 593829

E-mail: farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Le schede di segnalazione possono essere inviate sia in originale cartaceo, sia trasmesse via fax o posta elettronica, purché siano facilmente leggibili.

SEGNALAZIONE VIA WEB

Successivamente alla Direttiva 2010/84/UE, normativa europea odierna di riferimento per le attività di farmacovigilanza, recepita in Italia con il Decreto ministeriale del 30 aprile 2015 (GU n° 143 del 23/06/2015), AIFA, con il supporto dell'Università di Verona, ha reso disponibile la piattaforma web **VigiFarmaco**

VigiFarmaco permette di compilare online una segnalazione di sospetta reazione avversa e di inviarla direttamente via web, consentendo una più facile adesione al sistema e incrementando così il numero di segnalazioni, per migliorare la qualità delle stesse. In VigiFarmaco è possibile segnalare oltre alle sospette reazioni da farmaci anche quelle da vaccini.

Gli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, etc.) e i cittadini possono, pertanto, inviare al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL di appartenenza una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini, in modo semplice e veloce, attraverso il sito web raggiungibile al seguente indirizzo: www.vigifarmaco.it

Aiutaci a rendere
i farmaci più sicuri.

[Invia una segnalazione di reazione avversa](#)

Link per operatori in prima persona o di loro su commissione



Reazione avversa grave

Qualsiasi reazione avversa che:

- provochi la morte di un individuo;
- ne metta in pericolo la vita;
- causi o prolunghi l'ospedalizzazione;
- provochi disabilità/incapacità persistente o significativa;
- comporti un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- altro evento clinicamente rilevante.



Reazione avversa grave

Possono essere considerati gravi anche quegli eventi che hanno portato ad accesso al Pronto Soccorso, non seguiti da ricovero:

- proposta di ricovero dopo l'accesso;
- il trattamento farmacologico e.v. o i.m. in PS;
- la permanenza del paziente in PS per un periodo prolungato (4 ore) per necessità di trattamento e/o osservazione.

IME LIST (Important Medically Event List): lista di eventi considerati rilevanti pubblicata da AIFA.



La scheda di segnalazione

- Può essere richiesta al Responsabile di Farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria di appartenenza.
- Può essere richiesta all'informatore scientifico del farmaco di qualsiasi Azienda farmaceutica.
- Può essere scaricata da alcuni siti web tra cui quello dell'Agenzia Italiana del Farmaco (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>).
- Può essere scaricata dal sito web dell'ASL VC, raggiungibile dal motore di ricerca (chiave «farmacovigilanza ASL VC »).



Inserimento della scheda nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

... Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, ***entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa***, nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate ...

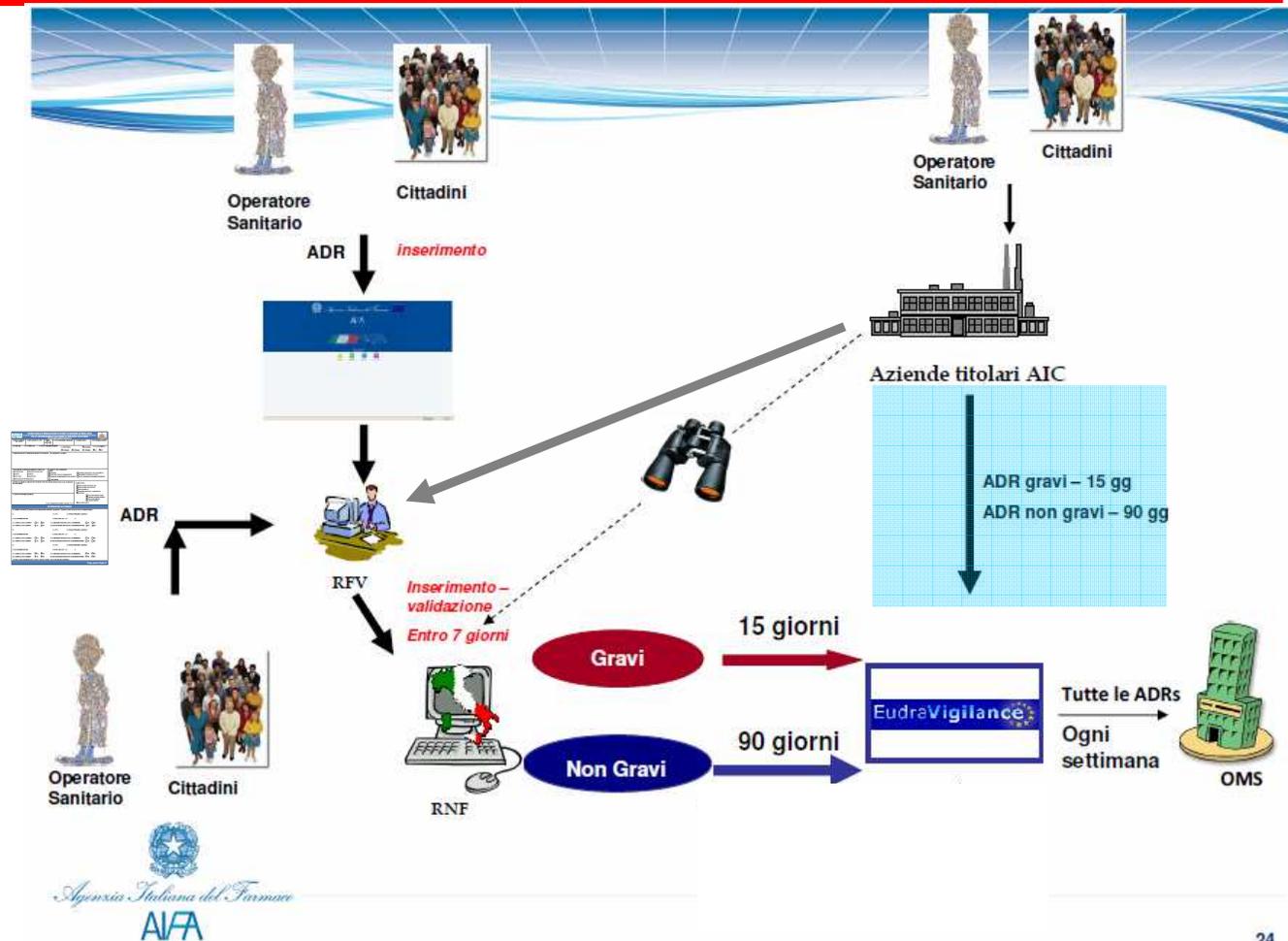


Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla RNF. Attiva dal novembre 2001, la rete garantisce la raccolta, la gestione, l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette ADR e la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l'AIFA, le Regioni, le ASL, le ASO, gli IRCCS e le industrie farmaceutiche.

Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale ed il suo collegamento ad Eudravigilance ed al Centro OMS per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala (Vigibase).

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)





I segnali di farmacovigilanza

- Dronedarone e insufficienza renale acuta
- Bisfosfonati e fibrillazione atriale
- Ceftriaxone e shock anafilattico
- Progestinici e parestesia
- Benzodiazepine e rabdomiolisi
- Incretine e pancreatite
- Pioglitazone e carcinoma vescica
- Inibitori di pompa protonica e impotenza



Esercitazioni di segnalazione





Caso 1 – Un classico dilemma

- La piccola Rosa C, di 6 anni, fu accompagnata il 10 marzo dalla pediatra per la comparsa di un classico quadro influenzale con febbre, mal di gola e tosse. Durante la visita la mamma dichiarò di aver somministrato a Rosa, ormai da una settimana, ibuprofene 450mg/die (Algopirina Febbre e Dolore bb 100mg/5ml sosp. os 1 flac. 150ml), farmaco mai assunto in precedenza. All'esame obiettivo il pediatra osservò un'inflammatione acuta della faringe, per il resto tutto appariva nella norma e la bambina non mostrava segni di particolare sofferenza. Il medico decise prudentemente di instaurare una terapia antibiotica a base di amoxicillina al dosaggio di 250 mg per 3 volte/die (Amoxicillina Mylan Generics 5% sospensione orale 100ml)– nonostante le proteste della madre, che in precedenza non aveva mai fatto assumere antibiotici alla figlia – e di continuare l'impiego di ibuprofene in sospensione orale alla stessa dose.
- Due giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica (12 marzo) la bambina fu portata al pronto soccorso dell'ospedale pediatrico per l'improvvisa comparsa di lesioni maculari e papulose simmetriche, di colore rosso vivo, di dimensioni variabili e con tendenza a confluire in chiazze estese. Tali lesioni erano localizzate soprattutto su viso, collo, tronco, gomiti e ginocchia e provocavano un fastidioso prurito. Alla pediatra di turno al pronto soccorso i genitori riferirono: "le macchie sono comparse tutte in una volta, all'improvviso".
- Il quadro clinico e la terapia in corso ponevano la pediatra di fronte al classico dilemma di distinguere un esantema di natura infettiva da una reazione avversa a farmaci.
- La pediatra decise di sospendere la terapia in corso, prescrivendo un antistaminico per via orale e fissando una visita di controllo dopo 10 giorni.
- Al controllo (22 marzo) la bambina presentava solo modeste discromie postinfiammatorie e una fine desquamazione della pelle.
- Del caso, la pediatra compilò la scheda di segnalazione di sospetta ADR dermatologica



Caso 1 – Un classico dilemma

COMMENTO Durante terapie farmacologiche, ci si trova spesso di fronte a quadri esantematici febbrili, dei quali non è agevole stabilire la causa. Gli esantemi possono essere causati da infezioni virali o batteriche, da farmaci e, più raramente, essere associati a malattie immunitarie o essere idiopatici. Alcuni elementi possono orientare nella diagnosi differenziale:

Elementi clinici distintivi tra esantema virale e da farmaci

	Esantema virale	Esantema da farmaci
Febbre	+++	+
Prurito	+	+++
Progressione temporale delle lesioni	+++	-/+
Malessere generale	+++	-/+
<u>Linfoadenopatia</u>	++	-/+
Altri sintomi (nausea, mialgia, dolori articolari, diarrea e cefalea)	+++	-



Caso 1 – Un classico dilemma

Nel caso in questione, il comportamento della pediatra del pronto soccorso appare ragionevole – in considerazione della scomparsa della febbre dal giorno precedente, dell'assenza di linfadenopatia, del prurito intenso, dell'improvvisa comparsa dell'esantema senza evidenti progressioni e del benessere generale della bambina, favorì l'ipotesi di esantema da farmaci. Si può solo avanzare qualche riserva in merito all'attribuzione eziologia della reazione all'amoxicillina. In genere, nel caso di farmaci somministrati per la prima volta l'esantema si manifesta dopo un periodo di induzione di 1-2 settimane. Al contrario, nel caso di precedenti esposizioni al farmaco la reazione può comparire anche dopo 2-3 giorni dalla somministrazione. Nel caso in questione il rapporto temporale suggerisce di attribuire la reazione all'ibuprofene, tuttavia non si può trascurare come farmaco sospetto l'amoxicillina, in quanto le betalattamine sono tra i principali farmaci causanti esantema ed è difficile escludere con certezza, nonostante le affermazioni della madre, precedenti esposizioni a un farmaco così ampiamente utilizzato.

Modificato da: A.P. Caputi et al. Reazioni avverse a farmaci. Sospetto e diagnosi.
Raffaello Cortina Editore. 2009



Caso 2 – Rechallenge involontario

- Il 3 febbraio Elena C., di 59 anni, fu trattata per febbre e mal di gola con amoxicillina-clavulanato 2 g/die (Amoxicillina+Acido Clavulanico ABC 875mg+125mg 12cpr rivestite con film) e paracetamolo 1,5 g/die (Sanipirina 500mg 20cpr).
- Due giorni dopo: esantema morbilliforme e ittero.
- Al ricovero in ospedale avvenuto nello stesso giorno: bilirubina totale 5,6 mg/dL, diretta 4,8 mg/dL; AST 4xLSN e ALT 5xLSN; AP non riportata; creatinina 1,7 mg/dL; autoanticorpi e marker per virus A, B e C, EBV e CMV negativi; ecografia dell'addome nella norma.
- Fu posta diagnosi di DILI (drug-induced liver injury), attribuita a
- L'ittero regredì in circa 10 giorni e i test di laboratorio, compresa la creatinemia, si normalizzarono pochi giorni dopo. Il 18 febbraio Elena fu dimessa e le fu consigliato di non assumere in futuro il farmaco sospetto.
- Circa un mese dopo (6 marzo), per febbre e tosse, Elena assunse 1 g di paracetamolo (Sanipirina 500mg 20cpr), con riduzione della febbre, che riprese più elevata nel corso della notte. La paziente si recò al Pronto Soccorso, dove ricevette un altro grammo di paracetamolo (Paracetamolo Pensa 1000mg 16cpr). Entro qualche ora: edema del labbro superiore, eritema diffuso e poi ittero.
- Dati di laboratorio significativi (7 marzo): bilirubina totale 6,6 mg/dL, diretta 4,5 mg/dL; AST 66xLSN e ALT 72xLSN; creatinina 1,6 mg/dL.
- L'ittero regredì dopo circa 2 settimane, e successivamente si normalizzarono anche i test di laboratorio, il 23 marzo Elena fu dimessa.



Caso 2 – Rechallenge involontario

COMMENTO *La reazione avversa fu attribuita inizialmente al farmaco “sbagliato” tra i due sospettabili; l’attribuzione errata della DILI ad amoxicillina+acido clavulanico era “evidence-based”. Infatti, la paziente assumeva sia amoxicillina+acido clavulanico sia paracetamolo in dosi terapeutiche e le evidenze della letteratura riportano concordemente che amoxicillina+acido clavulanico provoca DILI con meccanismo idiosincrasico e non dose-dipendente, mentre le DILI da paracetamolo sono tipicamente dose-dipendenti, eventualmente facilitate da fattori di rischio (come l’alcool) assenti nella paziente in questione. Il farmaco realmente responsabile è stato identificato grazie ad un rechallenge involontario (inadvertent), probabilmente più frequente del rechallenge deliberato.*

Un indice di sospetto non valorizzato poteva essere l’aumento transitorio della creatinina, presente in circa il 5% delle DILI da dosi non tossiche di paracetamolo, ma non riportato nelle DILI da amoxicillina+acido clavulanico. Le dosi di paracetamolo responsabili della DILI della paziente erano pienamente nel range terapeutico, e la DILI era associata a manifestazioni suggestive di ipersensibilità (eruzione cutanea, edema del labbro superiore alla seconda esposizione). È ipotizzabile che in questa paziente il danno epatico da paracetamolo abbia avuto un meccanismo isiosincrasico, forse immunoallergico



Caso 2 – Rechallenge involontario

Questo caso è un ottimo spunto per focalizzare il valore della tempestività del report iniziale: l'invio in tempi brevi è sempre importante sia per condividere l'informazione su un potenziale rischio, sia per attivare i meccanismi di analisi dell'evento e di riflessione. In questo caso, in particolare, il segnalatore potrebbe ricevere dal sistema di farmacovigilanza richieste di chiarimenti in grado di suscitare il sospetto di un possibile ruolo del paracetamolo.

Poco importa, nell'economia del sistema della farmacovigilanza, se una segnalazione necessita in un secondo tempo di una revisione per modificare le informazioni precedentemente trasmesse. Nel caso specifico, questa procedura potrebbe essere effettuata mediante una scheda di segnalazione emendata, recante il numero di RNF assegnato dalla ASL e la chiara indicazione delle voci modificate e del motivo; in particolare, rispetto alla prima scheda di segnalazione si dovrebbero aggiornare le voci relative a diagnosi (6), farmaco sospetto (12), dosaggio (14), durata dell'uso (16), rechallenge positivo (19) e farmaci concomitanti (22).



Caso 2 – Rechallenge involontario

Il caso consente di sottolineare tre aspetti ulteriori.

- **Registrazione in scheda di tutti gli esami effettuati, in particolare dei dati laboratoristici (completi di data di esecuzione, unità di misura e range di riferimento per agevolare la lettura: per esempio, esprimere alcuni valori come multipli di LSN consente un'immediata focalizzazione dell'informazione).** Si tratta di dati indispensabili affinché tutti le parti coinvolte nel sistema di farmacovigilanza possano ricostruire e comprendere il caso, eventualmente ampliando l'analisi dei fattori confondenti. Nella scheda di segnalazione relativa al farmaco sospetto amoxicilina+acido clavulanico, l'alterazione della creatinemia potrebbe indirizzare il sospetto verso il paracetamolo. Se necessario, possono essere allegati alla scheda ulteriori dati di laboratorio circa l'evoluzione dell'evento – fermo restando l'obbligo di cancellare i dati identificativi del paziente, lasciando solo iniziali, sesso e data di nascita.
- **Indicazione del dosaggio e della durata della somministrazione del farmaco o dei farmaci.** Sono dati essenziali per determinare il probabile coinvolgimento del farmaco nella reazione avversa. Nella seconda segnalazione, il paracetamolo – somministrato due volte – non ha raggiunto livelli sufficienti per ipotizzare una tossicità dose-dipendente, e ciò supporta la tesi del meccanismo idiosincrasico della reazione avversa.



Caso 2 – Rechallenge involontario

- **Anamnesi rilevante.** Nella prima segnalazione esplicitare nel campo 33 l'assenza di precedenti manifestazioni allergiche o di reazioni atipiche a farmaci è particolarmente importante ai fini della valutazione di un eventuale meccanismo su base immunologia. Naturalmente, è indispensabile segnalare la presenza di fattori di rischio specifici (farmaci concomitanti, abitudini alimentari, uso/abuso di alcol o sostanze, patologie pregresse o in corso, ecc.) nei campi appropriati della scheda (22-33). Nella seconda segnalazione il precedente evento avverso ha ovvia rilevanza diagnostica ed è posto in evidenza sia nel caso 6 sia nel campo 33.

Modificato da: A.P. Caputi et al. Reazioni avverse a farmaci. Sospetto e diagnosi.
Raffaello Cortina Editore. 2009



Caso 3 – Attenzione al sole!

- Roberto E., 27 anni, praticava pallavolo a livello amatoriale. Alla fine di maggio (30/5), durante una partita serale, si produsse una distorsione alla caviglia sinistra. Nonostante l'applicazione del ghiaccio, la mattina dopo la caviglia era gonfia e dolente. Roberto iniziò quindi ad applicare un gel a base di ketoprofene (Ketoprofene Farmapro 2,5% gel), assumendo, inoltre, su consiglio della madre, alcune compresse omeopatiche a base di arnica.
- Nel giro di sei giorni la caviglia si sgonfiò e il dolore sparì; in compenso, la cute sovrastante la caviglia era arrossata e piuttosto pruriginosa. Roberto sospese il gel, continuando ad assumere per alcuni giorni le compresse di arnica.
- Verso la metà di giugno, 7 giorni dopo l'ultima applicazione della pomata, Roberto si recò al mare con altri appassionati di pallavolo, per una partitella sulla spiaggia. La mattina dopo si svegliò con un intenso prurito e chiazze arrossate, talora vescicolose, localizzate prevalentemente sulle aree direttamente esposte al sole. A Roberto parve impossibile che si trattasse di una scottatura solare; sebbene il giorno precedente fosse discretamente assolato, non era rimasto esposto più di un'ora. Si recò quindi al Pronto Soccorso.
- Dopo la visita e un'accurata anamnesi, il dermatologo concluse che si trattava quasi certamente di una reazione di fotosensibilità dopo dermatite da contatto causata dal gel a base di ketoprofene, ritenendo invece improbabile un ruolo delle compresse di arnica. Prescrisse betametasone per via orale, accompagnato da un antistaminico topico.
- Il paziente fu avvisato che, per la completa guarigione, sarebbero occorse diverse settimane e che sarebbe residuata una pigmentazione postinfiammatoria; inoltre gli si raccomandò di esporsi il meno possibile al sole per alcuni mesi.



Caso 3 – Attenzione al sole!

COMMENTO *Si tratta di un chiaro caso di fotosensibilità sistemica dopo la comparsa di una dermatite da contatto per applicazione topica di un FANS. È noto che i FANS possono indurre fotosensibilità, in particolare le formulazioni topiche, a causa delle maggiori concentrazioni di principio attivo che si determinano a livello cutaneo. Tra i FANS topici il ketoprofene è il più frequentemente associato a tali reazioni, che possono essere di natura sia fototossica sia fotoallergica mediata da linfociti T. Nel caso del ketoprofene, evidenze sperimentali fanno propendere maggiormente per il secondo tipo.*

La durata della risposta all'esposizione alla luce, dopo la sospensione del ketoprofene, varia da poche settimane a diversi mesi, ma sono stati riportati anche casi di persistenza della fotosensibilizzazione superiori a un anno. La reazione può essere limitata al sito di applicazione del farmaco, estendendosi anche al sito controlaterale, coinvolgere altre zone del corpo esposte al sole e in qualche raro caso anche zone contigue non esposte. La reazione



Caso 3 – Attenzione al sole!

fotoallergica al ketoprofene sembra correlata alla componente benzofenonica più che a quella arilpropionica, in considerazione della cross-reattività con l'acido tiaprofenico e il fenofibrato. Le prime segnalazioni di fotosensibilità da ketoprofene topico risalgono agli anni '80, tuttavia la scheda tecnica del farmaco è stata aggiornata in Italia solo più tardi, verso la fine degli anni '90, anche grazie all'accumularsi di segnalazioni di ADR come quella descritta. Negli ultimi anni numerosi sono stati gli interventi informativi delle Agenzie Regolatorie, soprattutto durante il periodo primaverile, per ricordare le caratteristiche fotosensibilizzanti del ketoprofene per uso topico.

Modificato da: A.P. Caputi et al. Reazioni avverse a farmaci. Sospetto e diagnosi.
Raffaello Cortina Editore. 2009



GRAZIE
per l'attenzione

