

***Farmacovigilanza:  
le segnalazioni di reazioni avverse  
da farmaci in Abruzzo nel 2008***

**Elaborato dal  
Centro di Informazione Indipendente sui Medicinali**

Federica Margiotta  
Rosalba Di Tommaso  
Gloria Ricciotti  
Ilenia Senesi  
Ilenia Zappacosta

Coordinatore: Antonio Orsini

## ***INTRODUZIONE***

Come già sperimentato nell'anno precedente, si rende disponibile il rapporto di Farmacovigilanza sulle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions – ADR*) relative all'anno 2008, in Abruzzo.

Nel corso del 2008 si è assistito a livello regionale ad un aumento del 25% circa del numero delle segnalazioni a conferma del trend positivo (in crescita) mostrano negli anni precedenti.

Si è ancora lontani da quello che a livello internazionale viene definito un sistema di farmacovigilanza efficiente, ossia con un tasso annuale di 30 segnalazioni per 100.000 abitanti, con una percentuale di ADR gravi almeno del 30% e con il coinvolgimento di almeno il 10% dei medici ; va tuttavia sottolineato che con l'attivazione del Centro d'Informazione Indipendente sui Medicinali (CIIM) a supporto del Servizio Farmaceutico regionale e dei Servizi Farmaceutici delle singole ASL si è dato l'avvio ad una progettualità volta al coinvolgimento degli operatori interessati e alla trasformazione di quella che fino ad ora è stata vista come semplice procedura burocratica e rispetto di norme in un progetto culturale che comincia a dare i primi interessanti risultati.

## **ANALISI DELLE SEGNALAZIONI**

Nel 2008 i dati riassuntivi della segnalazione spontanea nella Regione Abruzzo sono di seguito riportati:

Popolazione: <b>1.323.987*</b>
N. schede pervenute: <b>188</b>
Tassi di segnalazione: <b>14,2 ADR/100.000 abitanti*</b>
<b>2,5 ADR/100 medici**</b>
N. segnalazioni <sup>1</sup> (medici/farmacisti): <b>171</b> (164/7)
Schede con reazioni gravi: <b>56</b> (29,8%)

Fonte: \* Dati Istat al 01.01.2008

\*\*ASR Abruzzo aggiornati al 2008

<sup>1</sup> non sono conteggiate le schede la cui fonte è indicata con la voce "altro"

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

**Tabella 1. Relazione numero segnalazioni/abitanti/medici**

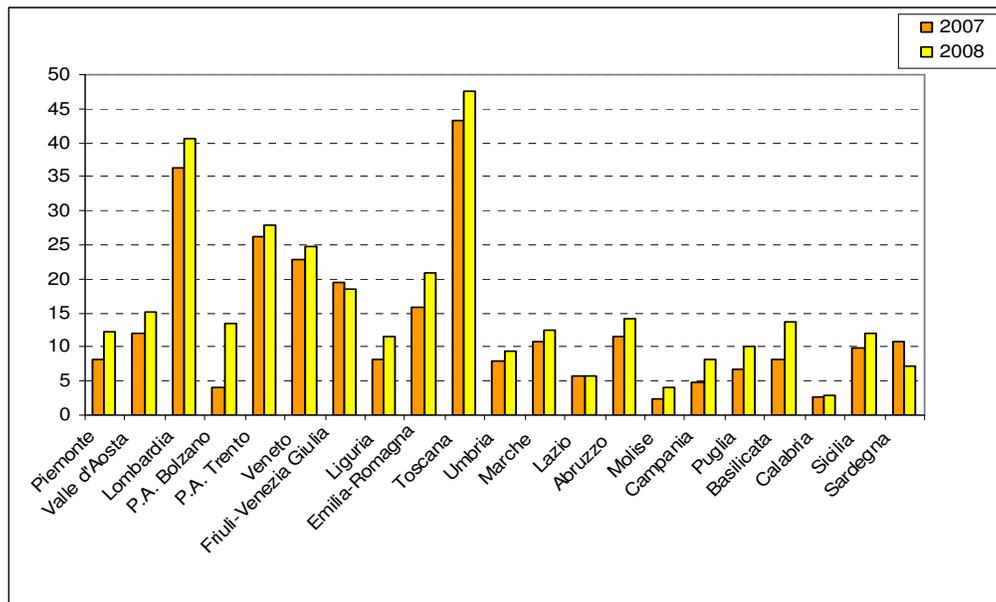
<b>ASL</b>	<b>ADR</b>	<b>Popolazione</b>	<b>ADR x 100.000 abitanti</b>	<b>N° medici*</b>	<b>ADR x 100 medici</b>
Avezzano-Sulmona	34	202.311	16,8	1145	3
Chieti	42	176.894	23,7	981	4,3
Lanciano-Vasto	67	217.558	30,8	1148	5,8
L'aquila	12	105.332	11,4	708	1,7
Pescara	21	315.825	6,6	2062	1
Teramo	12	306.067	3,9	1443	0,8
<b>TOTALE</b>	<b>188</b>	<b>1.323.987</b>	<b>14,2</b>	<b>7487</b>	<b>2,5</b>

\* TOTALE (MMG-PLS-SPECIALISTI-OSPEDALIERI)

Le 188 schede pervenute corrispondono alle segnalazioni di ADR in Abruzzo che riportano come anno di inserimento (e non di insorgenza) della reazione avversa il 2008 e corrispondono, come indicato sopra, a un tasso di segnalazione di 14,2 ADR/100.000 abitanti.

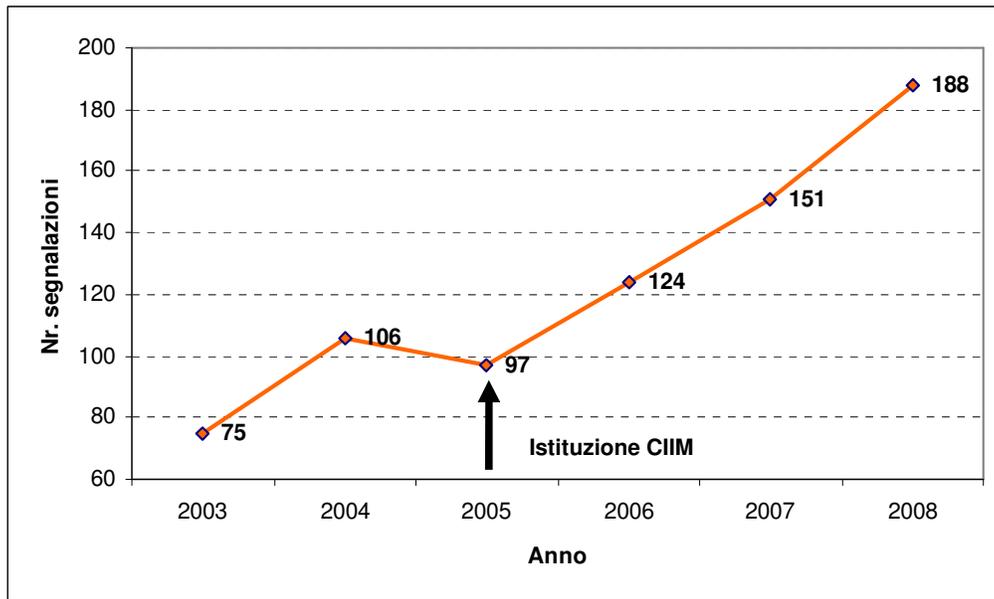
Confrontando questo dato con quello dell'anno precedente e con quello delle altre regioni (Figura 1) si osserva per l'Abruzzo un trend in leggera crescita, un andamento questo che interessa quasi tutte le regioni ad eccezione della Sardegna e del Friuli Venezia-Giulia (che rimane comunque tra le regioni più virtuose). Lazio e Calabria, invece, mantengono un tasso di segnalazione pressoché costante.

**Figura 1. Distribuzione geografica del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti (periodo 2007-2008)**



L'andamento delle segnalazioni spontanee nel periodo 2003-2008 è illustrato nel grafico seguente (Figura 2).

**Figura 2. Andamento temporale delle segnalazioni (periodo 2003-2008)**

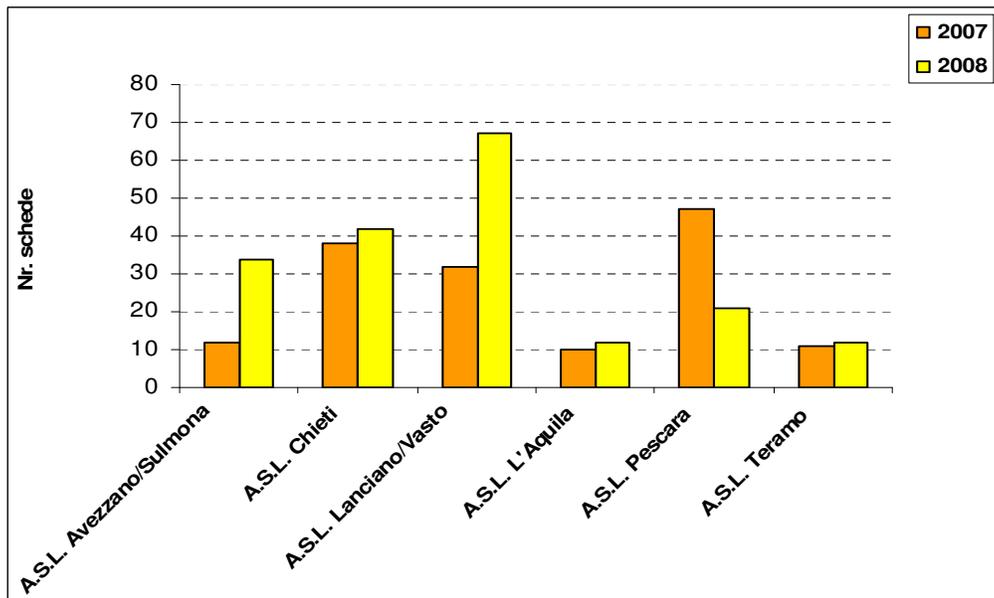


**Analisi per Azienda**

Il numero medio di segnalazioni per Azienda è di 31, con un minimo di 12 segnalazioni per le ASL di Teramo e L’Aquila ed un massimo di 67 segnalazioni per la ASL di Lanciano/Vasto.

Nella Figura 3 è riportato il confronto per singole Aziende per il biennio 2007-2008.

**Figura 3. Numero di segnalazioni per ASL: confronto 2007-2008**



### *Analisi per sesso ed età*

Dall'analisi dei dati riportati in Tabella 2 e in Figura 4 si evince che nel corso del 2008, così come registrato nel 2007, le segnalazioni hanno interessato principalmente la fascia di età compresa tra 18 e 64 anni.

Cospicuo è il numero di segnalazioni che interessa la popolazione anziana sopra i 65 anni di età mentre si conferma la scarsa tendenza a segnalare ADR in età pediatrica.

Questo dato sottolinea come ancora oggi manchi la consapevolezza, da parte della classe medica, dell'importanza delle segnalazioni spontanee in pediatria.

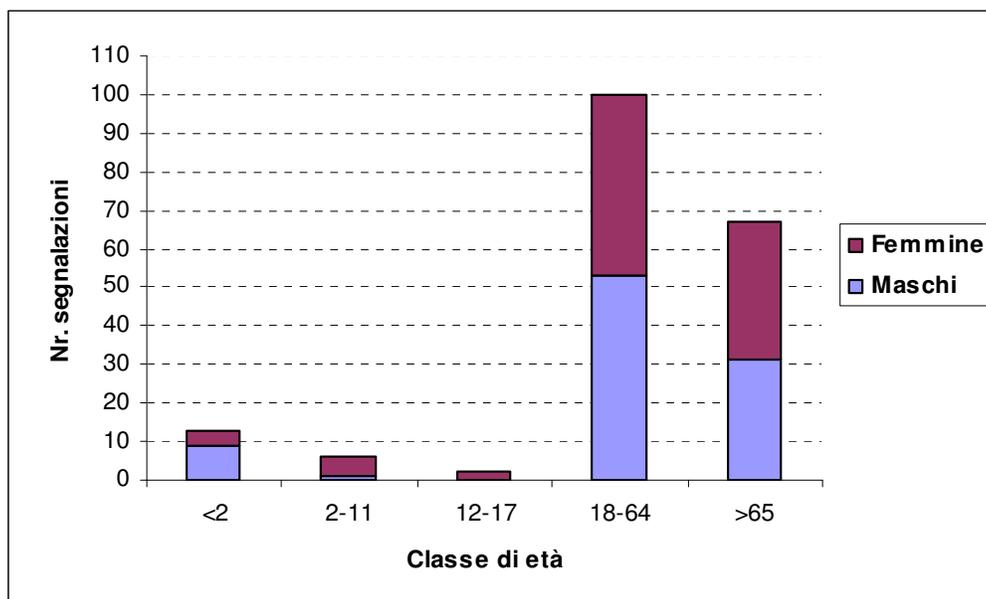
Si tratta infatti di una popolazione poco studiata, per quanto concerne l'uso razionale dei farmaci, data la mancata inclusione dei bambini nelle sperimentazioni cliniche pre-marketing. Ciò favorisce il ricorso all'utilizzo off-label dei medicinali, con percentuali d'uso riportate in letteratura che vanno dal 66% al 39% rispettivamente in ambito ospedaliero e territoriale (Schirm E, Tobi H et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13: 159-65). Nel caso delle terapie farmacologiche pediatriche, le segnalazioni spontanee forniscono quindi un contributo ancora più rilevante in quanto aumentano le limitate conoscenze sulla tollerabilità e sulla sicurezza dei farmaci in questa fascia di età.

Relativamente alla distribuzione delle segnalazioni per sesso, nel 2008 le segnalazioni hanno coinvolto in ugual misura le popolazioni di entrambi i sessi.

**Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età**

Classe di età (anni)	Nr. Segnalazioni				% di segnalazioni sul totale di ogni anno	
	2007		2008		2007	2008
	M	F	M	F		
<2	8	6	9	4	9,3	6,9
2-11	2	3	1	5	3,3	3,2
12-17	0	2	0	2	1,3	1,1
18-64	26	41	53	47	44,4	53,2
>65	20	43	31	36	41,7	35,6
<b>Totale</b>	151		188		100%	100%

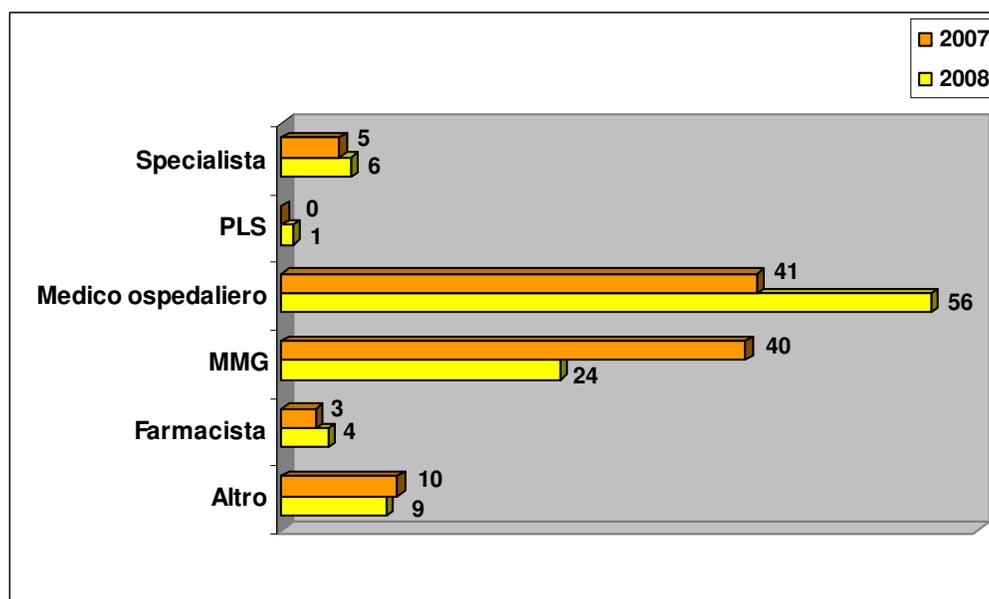
**Figura 4. Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età – anno 2008**



#### *Analisi per fonte*

Nel 2008 il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici ospedalieri seguiti dai medici di medicina generale. Rispetto all'anno precedente, la percentuale delle segnalazioni dei medici ospedalieri è aumentata, passando dal 41% al 56%, al contrario di quella dei medici di medicina generale che è diminuita, poiché è passata dal 40% al 24%. Si mantengono all'incirca sugli stessi valori percentuali (molto bassi) le segnalazioni di provenienza dallo specialista, dal pediatra di libera scelta, dal farmacista e da "altro", intendendo con questa voce i segnalatori che non si sono identificati con nessuna delle voci presenti nella scheda di segnalazione quindi per esempio da medici vaccinatori dei distretti sanitari, medici dei servizi di guardia medica, etc. Nel 2008, analogamente al 2007, non si registrano segnalazioni provenienti dai cittadini/pazienti (Figura 5).

**Figura 5. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione (periodo 2007-2008)**

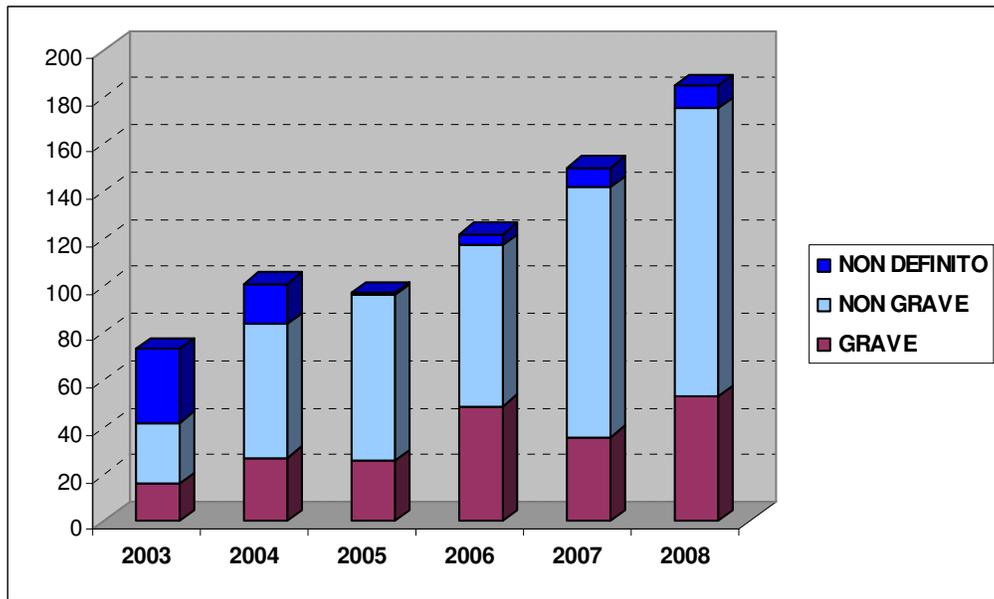


### *Analisi per gravità*

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

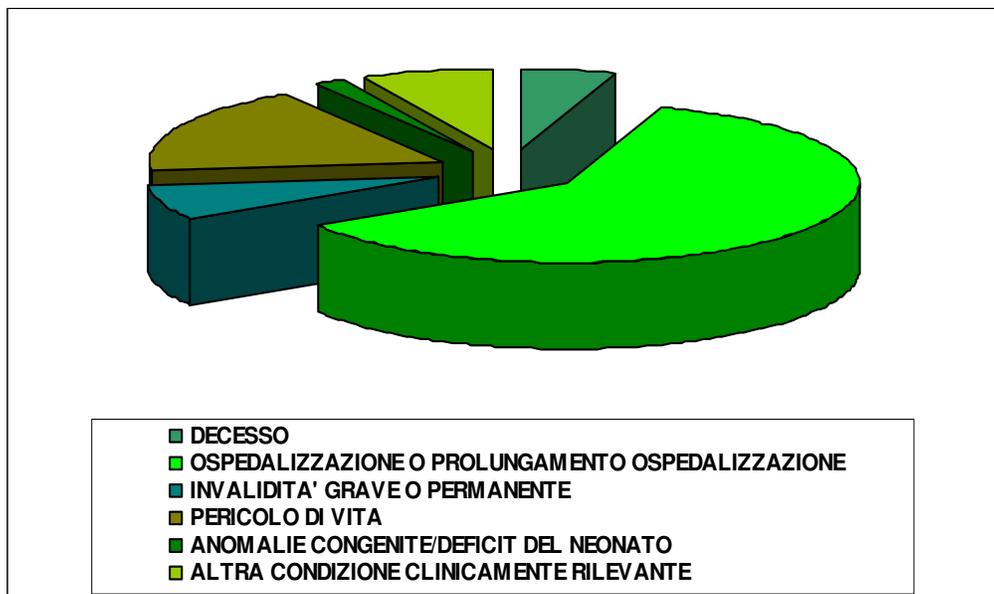
Nella Figura 6 è illustrata la distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità nel periodo 2003-2008. Nella distribuzione non sono considerate le ADR che hanno provocato decesso (che sono comunque dell’ordine di una o due segnalazioni all’anno) in quanto il sistema le elabora separatamente. Dal 2003, anno in cui è entrato in vigore il D.Lgs 95/2003, si osserva un modesto aumento del numero di ADR gravi (sebbene nel corso del 2005 e del 2007 ci siano state delle lievi riduzioni). Lo stesso non si può dire riguardo alle segnalazioni con ADR non gravi per le quali invece si registra un trend in aumento negli anni molto più significativo: da 26 segnalazioni nel 2003 a 122 segnalazioni nel 2008. L’aumento delle segnalazioni con ADR non gravi probabilmente è da attribuire alla netta riduzione delle segnalazioni con **gravità non definita** che da 31 segnalazioni del 2003 passano a 10 segnalazioni nel 2008.

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



Analizzando in dettaglio i dati del 2008, delle 188 segnalazioni registrate il 29,8% (corrispondente a 56 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi, in particolare ospedalizzazione-prolungamento di ospedalizzazione e pericolo di vita (Figura 7).

**Figura 7**



Tra le segnalazioni gravi, tre si riferiscono ad ADR ad esito letale, le cui caratteristiche sono riportate nella Tabella 3.

Si tratta di reazioni avverse il cui nesso di causalità con l'assunzione del farmaco non è stato definito dal medico segnalatore.

Solo una delle ADR che hanno determinato la morte del paziente non è inclusa tra gli effetti indesiderati riferiti nella scheda tecnica della specialità medicinale di riferimento: si tratta della necrolisi epidermica che una donna di 87 anni ha avuto in seguito all'assunzione di ceftriaxone per il trattamento dell'iperpiressia. Tuttavia la paziente assumeva in concomitanza un altro farmaco (indicato come immunostimolante nella prevenzione delle infezioni batteriche recidivanti) per cui non è possibile stabilire con certezza il ruolo che ha avuto il ceftriaxone sulla morte della paziente.

**Tabella 3. Sospette ADR ad esito letale registrate nell'anno 2008**

ASL	Età	Sesso	Descrizione ADR	Principio attivo	Effetto noto	Commento del segnalatore sulla causa della morte
L'Aquila	37	M	Sanguinamento	Drotrecogin alfa (attivato)	si	nessun commento riportato
Lanciano/Vasto <sup>1</sup>	62	F	Dolore toracico, Arresto cardiaco, sospetto Aneurisma dissecante dell'aorta toracica	Letrozolo	si	nessun commento riportato
				Trastuzumab	si	nessun commento riportato
Pescara <sup>2</sup>	87	F	Necrolisi epidermica	Ceftriaxone	no	nessun commento riportato

Farmaci concomitanti

<sup>1</sup> nitroglicerina, acido acetilsalicilico, bisoprololo

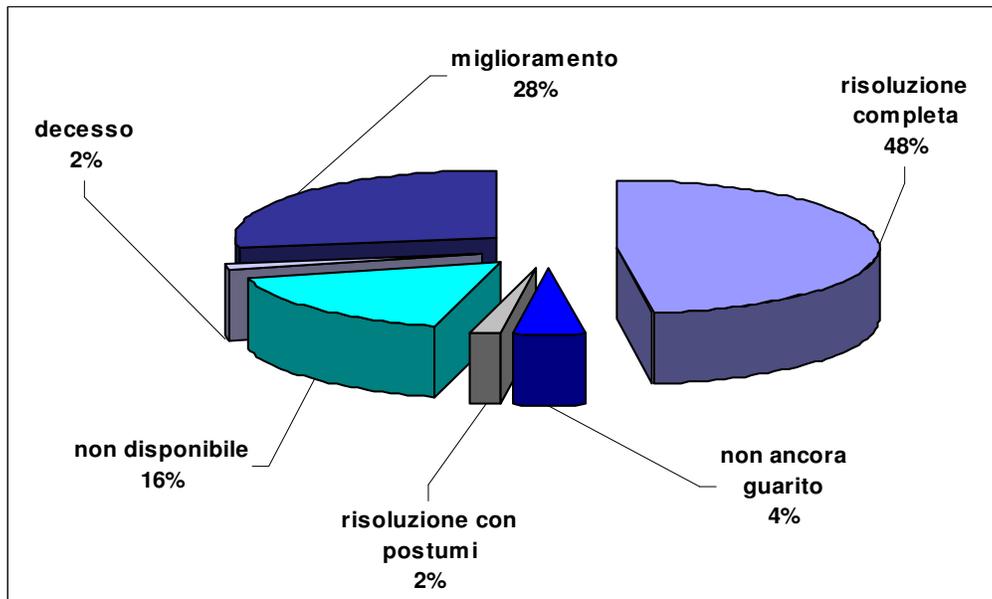
<sup>2</sup> ribosomal/Klebsprotina

### *Analisi per esito*

In relazione all'esito delle reazioni avverse, nel 2008 per il 48% dei casi (corrispondente a 90 segnalazioni) si è avuta una risoluzione completa e per il 28% dei casi (corrispondente a 52 segnalazioni) si è avuto un miglioramento dei sintomi. Nel 16% dei casi (corrispondente a 31 segnalazioni) l'esito della reazione avversa non è disponibile e solo in pochi casi, all'atto della compilazione della scheda, il paziente non era ancora guarito o riportava dei postumi.

Sono inoltre da evidenziare 3 ADR ad esito fatale (2% del totale), di cui una considerata dal segnalatore come decesso in cui il farmaco può avere contribuito, una con causa sconosciuta e una con nessuna altra informazione aggiuntiva (Figura 8).

**Figura 8**



## ***ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA VACCINI***

Nel corso del 2008 sono pervenute 19 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 21 nel 2007), il 10% circa del totale (vs 14% del 2007). Di queste, il 16% (corrispondente a 3 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi.

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

Nella quasi totalità dei casi si tratta di reazioni avverse che notoriamente seguono la somministrazione di un vaccino. I principali sintomi riferiti sono stati infatti febbre e in misura minore eritema, esantema, eruzione petecchiale. Solo in due casi la reazione ha interessato il sistema nervoso centrale manifestandosi con crisi convulsive.

**Tabella 4. Elenco vaccini con almeno una segnalazione nel 2008**

<b>Vaccini</b>	<b>Nr. Segnalazioni</b>	<b>Nr. gravi</b>	<b>% gravi</b>
Difterite-Hemophilus influenzae B-Pertosse-Poliomelite-Tetano-Epatite B	9	1	11%
Morbillo, associazioni con parotite e rosolia, vivo attenuato	5	1	20%
Papillomavirus (umano tipi 6, 11, 16, 18)	1	0	0%
Vaccino poliomielitico, trivalente, inattivato, virus intero	1	0	0%
Pertosse, antigene purificato, associazioni con tossoidi	1	0	0%
Pneumococco, antigene polisaccaridico purificato coniugato	1	0	0%
Vaccino antinfluenzale	1	1	100%

## ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA FARMACI

Nella Tabella 5 e nella Figura 10 sono riportati i primi 10 principi attivi con il più elevato numero di segnalazioni di ADR inserite nell'anno 2008. Per ogni principio attivo è indicata la percentuale di segnalazioni gravi e la proporzione di segnalazioni con ADR gravi e non gravi.

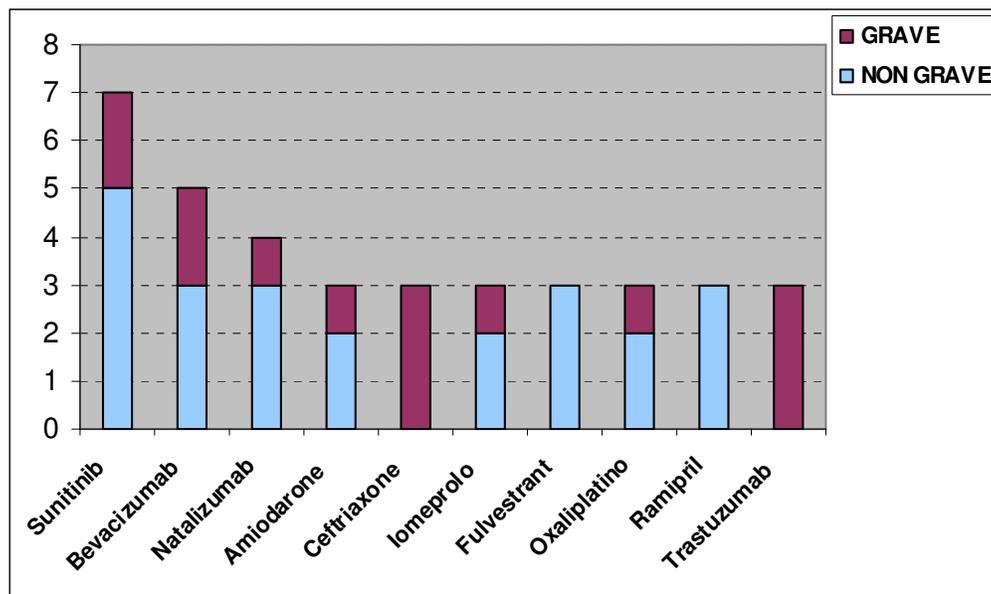
La gran parte delle segnalazioni di ADR da farmaci riguarda appunto i farmaci appartenenti alla classe degli antineoplastici e immunomodulatori, che sono sottoposti a monitoraggio (ONCO-AIFA).

Alle prime tre posizioni troviamo rispettivamente sunitinib, bevacizumab e natalizumab. Per ceftriaxone e trastuzumab la percentuale di ADR gravi è del 100%, seguono bevacizumab con il 40% e amiodarone, iomeprolo e oxaliplatino con il 33,3%.

**Tabella 5. Elenco principi attivi con il maggior numero di segnalazioni nel 2008**

Principio attivo	Nr. Segnalazioni	Nr. Non Gravi	Nr. Gravi	% gravi
Sunitinib	7	5	2	28,6
Bevacizumab	5	3	2	40
Natalizumab	4	3	1	25
Amiodarone	3	2	1	33,3
Ceftriaxone	3	0	3	100
Iomeprolo	3	2	1	33,3
Fulvestrant	3	3	0	0
Oxaliplatino	3	2	1	33,3
Ramipril	3	3	0	0
Trastuzumab	3	0	3	100

**Figura 10. Gravità delle segnalazioni dei 10 principi attivi con il maggior numero di segnalazioni (anno 2008)**



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

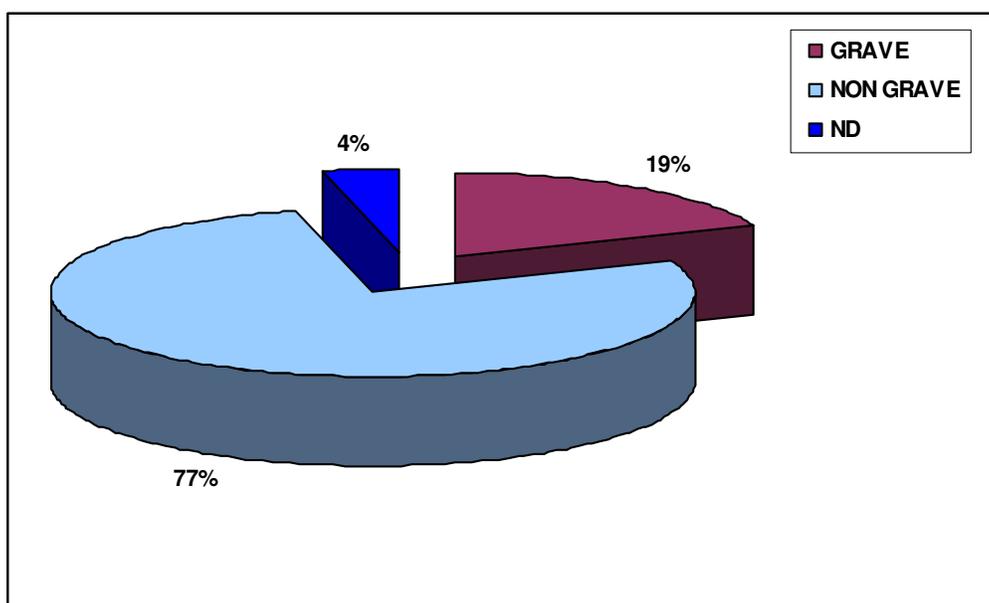
**Tabella 6. Principali ADR per i farmaci con il maggior numero di segnalazioni**

<b>Principio attivo</b>	<b>ADR riportata in scheda tecnica</b>	<b>ADR segnalata</b>
Sunitinib	si	Emorragia cerebrale
	si	Emorragia gastrica
Bevacizumab	si	Epistassi
	si	Trombosi venosa
Natalizumab	no	Recidiva da sclerosi multipla
Amiodarone	no	Insufficienza renale acuta
	no	Rabdomiolisi
Ceftriaxone	si	Dispnea
	si	Eritema
	no	Necrolisi epidermica
Iomeprolo	si	Aritmia
	si	Dolore toracico
	si	Dispnea
	si	Cefalea
	si	Chiazze cutanee
Oxaliplatino	si	Vomito
	no	Insufficienza respiratoria acuta
	no	Cianosi
	si	Dispnea
Trastuzumab	no	Crisi ipertensiva
	si	Attacchi vertiginosi
	si	Palpitazioni
	si	Astenia
	si	Anemia
	no	Aneurisma dissecante dell'aorta toracica
	si	Arresto cardiaco
si	Dolore toracico	

### *Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo*

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

Complessivamente, nell'anno 2008, sono state effettuate in Abruzzo 52 segnalazioni (27,7 % del totale) riguardanti ADR da farmaci della lista del monitoraggio intensivo e il 19% di queste ha riguardato reazioni gravi. La Tabella 7 riporta tali segnalazioni.



ND: non definita

**Tabella 7. Elenco ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo**

<b>Principio attivo</b>	<b>Gravità</b>	<b>Reazione Avversa Segnalata</b>
Drotrecogin alfa (attivato)	ND	Sanguinamento
Cetuximab	no	Eritema
	no	Dolore osseo, Eruzione esantematica da farmaci, Dolore muscolare, Febbre
	no	Neutropenia
	no	Dolore lombosacrale
	no	Eruzione maculo-papulosa
	no	Cheilite, Mucosite
	no	Cheilite, Blefarocongiuntivite, Diarrea
	no	Eritema NAS
	no	Neutropenia
	si	Neutropenia, Brividi di febbre
Natalizumab	no	Alterazione ungueale
	no	Astenia, Disestesia, Vista parziale
	no	Dermatite allergica
	no	Dermatite da herpes zoster
	no	Miastenia
	si	Ipotonia
Etanercept	no	Recidiva da sclerosi multipla
	no	Febbre
Bevacizumab	no	Mucosite
	no	Diarrea
	no	Diarrea
	no	Anemia, Diarrea
	ND	Epistassi, Rettorragia
	no	Neutropenia
	no	Neutropenia
	no	Neutropenia
	no	Metrorragia
	si	Epistassi
si	Trombosi venosa	
Sitagliptin	no	Eritema, Edema della bocca
	no	Diarrea
Duloxetina	no	Inappetenza, Nausea, Tremore
	si	Epigastralgia, Vomito
Dasatinib	no	Epigastralgia, Ernia iatale
	si	Alterazione (o perdita) temporanea della coscienza
Exenatide	no	Modificazione delle abitudini intestinali
	no	Creatinina aumentata, Clearance della creatinina ridotta, Ipotensione, Vomito
Sunitinib	no	Valore delle transaminasi aumentato
	si	Emorragia cerebrale
	no	Mucosite
	no	Crisi ipertensiva, Edema periorbitale
	no	Eritema
	no	Iperamilasemia, Iperlipasemia
	no	Emorragia gastrica
	no	Edema delle labbra, Mucosite orale
Infliximab	si	Adenocarcinoma della mammella
	si	Shock anafilattico
Stronzio ranelato	no	Dolore addominale, Diarrea
Insulina detemir	no	Eritema
Pegvisomant	no	Reazione eritematosa
Sorafenib	no	Sindrome da vibrazione mano-braccio

## ***CONCLUSIONI***

Anche nel 2008, così come osservato negli ultimi anni, il tasso di segnalazione di ADR in Abruzzo ha registrato un trend in crescita ponendosi tuttavia ancora lontano dall'obiettivo OMS delle 30 segnalazioni per 100.000 abitanti.

Si conferma anche nel 2008 la scarsa tendenza alla segnalazione delle ADR in età pediatrica, così come lo scarso interesse alla segnalazione mostrato dai pediatri di libera scelta, dai farmacisti e dagli specialisti.

Analogamente, l'attenzione dei medici è rivolta verso le molecole di più recente immissione in commercio, che richiedono di per sé un attento monitoraggio, come quelle che fanno parte della classe degli antineoplastici e immunomodulatori.

Le informazioni riportate in questo Report con le criticità che sono state messe in luce si prefiggono di incoraggiare tutti coloro che operano, direttamente o indirettamente, nel settore sanitario ad impegnarsi affinché si possa ottenere un flusso di segnalazioni numericamente consistente e contemporaneamente di qualità. Solo in questo modo si potrà fornire un contributo concreto affinché si realizzi un utilizzo più sicuro e responsabile dei farmaci.