



## REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'EMA  
(Direttiva 2010/84/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo)

Una risposta ad un medicinale che  
provoca danno e che sia non intenzionale

L'abbreviazione di Reazione Avversa da Farmaci maggiormente utilizzata è **ADR** dall'inglese **Adverse Drug Reaction**

**Tutti** i farmaci possono provocare delle reazioni avverse. Naturalmente esistono delle differenze tra i diversi principi attivi in termini di gravità delle reazioni, di apparati colpiti, di frequenza delle reazioni.

**Quanto sono frequenti le reazioni avverse da farmaci?**



## **Frequenza delle reazioni avverse**

- ✓ Circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci ha una reazione avversa
- ✓ Il 3-6% dei ricoveri in ospedale è dovuto ad una reazione avversa
- ✓ Il 6-10% dei pazienti ricoverati in ospedale ha una reazione avversa

## REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

- ✓ Effetti collaterali
- ✓ Effetti tossici
- ✓ Reazioni immuno-mediate (ipersensibilità o allergie)
- ✓ Reazioni farmacogenetiche (idiosincrasia, iperattività)
- ✓ Farmacodipendenza
- ✓ Teratogenesi (embrio-fetotossicità)
- ✓ Interazioni

### Classificazione delle reazioni avverse da farmaci -1- (Lancet 2000, 356:1255-9)

	Caratteristiche	Esempi	Trattamento
<b>Tipo A</b> (Augmented)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correlate alla dose</li> <li>Collegate al mec. d'azione</li> <li>Comuni</li> <li>Prevedibili</li> <li>Bassa mortalità</li> <li>Scoperte prima della commercializzazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sindrome seroton. da SSRI</li> <li>Effetti anticolinergici da triciclici</li> <li>Dispepsia da FANS</li> <li>Cefalea da nitroderivati</li> </ul>	Ridurre la dose o sospendere il farmaco
<b>Tipo B</b> (Bizarre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non correlate alla dose</li> <li>Non collegate al mec. d'azione</li> <li>Non comuni</li> <li>Imprevedibili</li> <li>Alta mortalità</li> <li>Scoperte dopo la commercializzazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Shock anafilattico da penicillina</li> <li>Ipertermia maligna da anestetici</li> <li>Stevens-Johnson da lamotrigina</li> <li>Emolisi da primachina</li> </ul>	Sospendere il farmaco ed evitarlo in futuro

## **EFFETTI COLLATERALI**

Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo e si manifestano alle dosi terapeutiche

- Cefalea da nitrati
- Edema delle gambe da calcio antagonisti
- Ipokaliemia da diuretici

## **Chi sono i pazienti più esposti alle ADR?**

- Pazienti con patologie multiple
- Pazienti in politerapia
- Anziani e bambini piccoli

## Politerapia e bassa aderenza al trattamento nei pazienti anziani

Indicatori di qualità	Tutti i gruppi di età (≥ 65 anni) n=12,301,537 (%)	65-74 anni n=6,154,421 (%)	75-84 anni n=4,474,887 (%)	≥85 anni n=1,672,229 (%)
1. Politerapia				
• 5-9 farmaci	6,024,383 (49.0)	2,681,639 (43.6)	2,462,378 (55.0)	880,366 (52.6)
• ≥10 farmaci	1,389,591 (11.3)	529,506 (8.6)	629,043 (14.1)	231,042 (13.8)
2. Bassa aderenza al trattamento con farmaci antidepressivi*	201,290 (63.9)	83,110 (62.6)	82,623 (63.0)	35,557 (69.6)
3. Bassa aderenza al trattamento con farmaci anti-ipertensivi*	179,975 (46.4)	84,983 (43.2)	65,450 (47.2)	29,542 (56.1)
4. Bassa aderenza al trattamento con farmaci antidiabetici*	92,017 (63.0)	44,227 (63.0)	35,497 (64.7)	12,293 (70.1)
5. Bassa aderenza al trattamento con farmaci antiosteoporotici*	56,621 (52.4)	24,424 (48.7)	24,351 (53.4)	7,846 (64.0)

Studio nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla qualità della prescrizione farmacologica nella popolazione geriatrica Luglio 2013

**Perché le reazioni avverse possono essere difficili da identificare?**

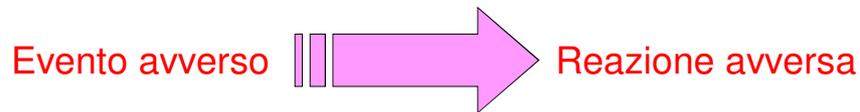


### **Perché le ADR possono essere difficili da identificare**

- ✓ Perché quasi sempre causano una malattia che può avere altre cause (reazioni aspecifiche)
- ✓ Perché non avvengono in tutti i pazienti che prendono un farmaco e possono essere anche molto rare
- ✓ Perché diversi fattori, sia relativi al paziente che al farmaco stesso, possono influenzare la loro comparsa

### **Perché le ADR possono essere difficili da identificare**

- ✓ L'approccio sperimentale non è applicabile
- ✓ Il tempo di latenza può essere elevato
- ✓ La quantificazione del rischio (fattore essenziale per una corretta valutazione beneficio/rischio) è molto più complicata
- ✓ La valutazione del profilo di rischio avviene di solito dopo la commercializzazione



## Diagnosi differenziale

Un uomo di 55 anni è in terapia da più di tre anni per ipertensione con atenololo (50 mg/die) e per ipercolesterolemia con simvastatina (20 mg/die). Circa tre settimane fa si è lamentato con il medico dicendo di avere difficoltà di erezione nei rapporti sessuali. Il medico ha prescritto terapia al bisogno con sildenafil. Dopo 8-10 ore dalla prima assunzione del sildenafil il paziente comincia a soffrire di un forte dolore muscolare alle gambe proseguito per circa 3 giorni e torna dal medico.

## Da evento avverso a reazione avversa

- ✓ Plausibile intervallo temporale tra evento e somministrazione del farmaco
- ✓ Evento spiegabile sulla base del meccanismo d'azione del farmaco
- ✓ Evento già descritto per farmaci della stessa classe
- ✓ Evento non spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti
- ✓ Dechallenge (ed eventuale rechallenge) positivo

Trontell NEJM 2004:315;14

**Si possono evitare le ADR?**



## Percentuale ADR prevenibili

dalla letteratura

	%
Pirmohamed M et al. <i>BMJ</i> 2004	72
Corral Baena S et al. <i>Farm Hosp</i> 2004	57
Temple ME et al. <i>Drug Saf</i> 2004	21
Leendertse et al. <i>Arch Intern Med</i> 2008	47
Franceschi et al. <i>Drug Safety</i> 2008	77
Davies et al. <i>PLoS ONE</i> 2009	50
Hakkarainen KM et al. <i>PloS One</i> 2012	45-52 (territorio-ospedale)
Ahern et al, <i>Emerg Med J</i> 2013	50

## ADR prevenibili

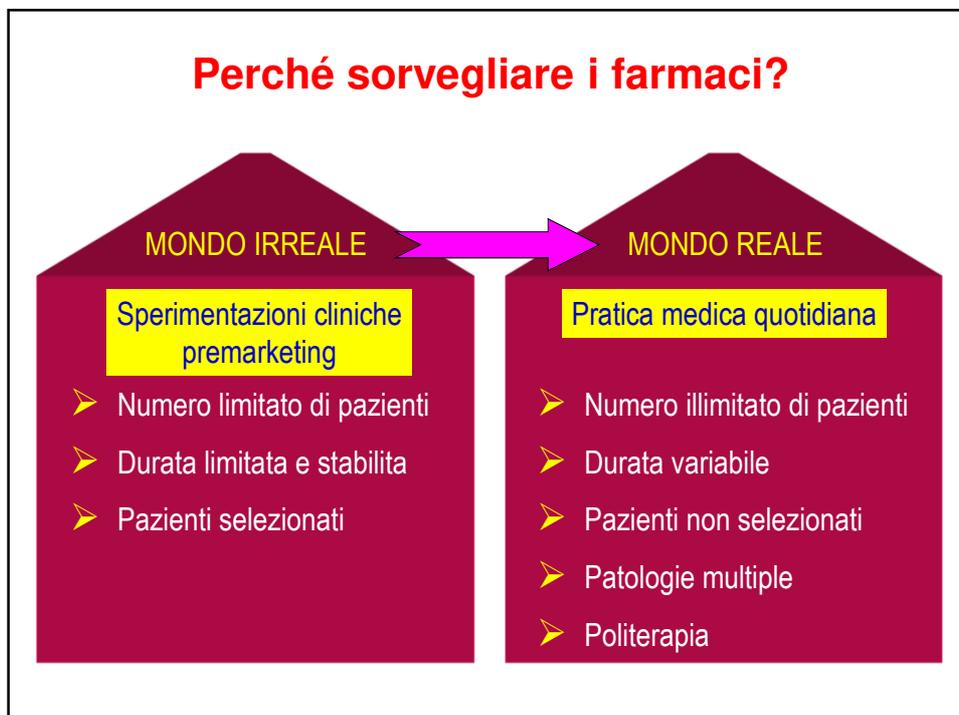
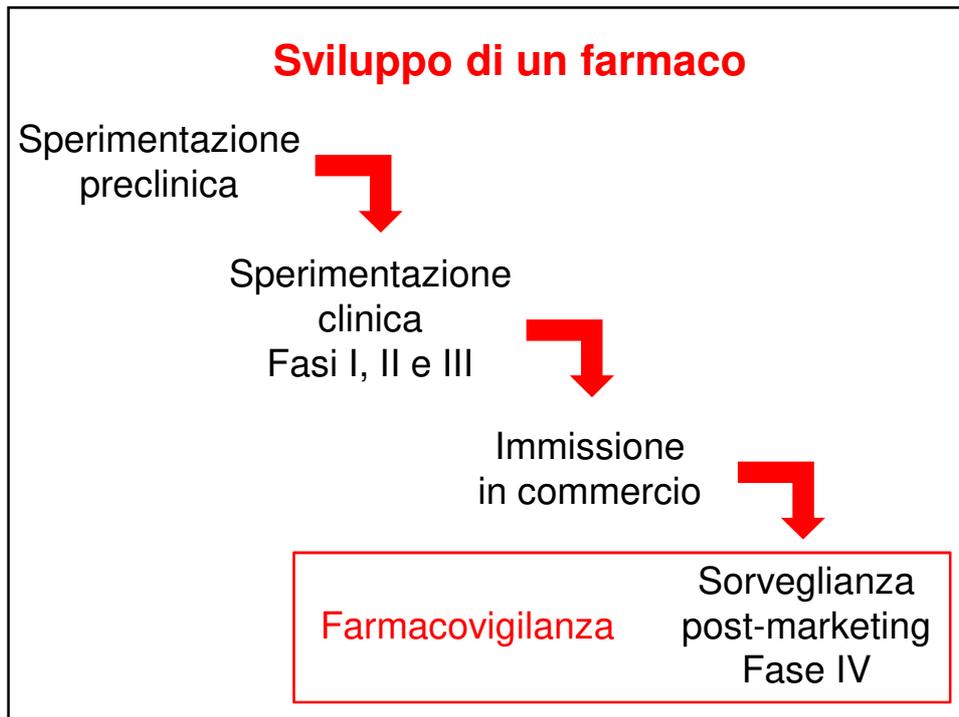
- ✓ Uso non appropriato
  - ✓ FANS
  - ✓ Antibiotici
  - ✓ Allopurinolo
- ✓ Mancato riconoscimento delle ADR  
(cascata prescrittiva - si tratta una ADR somministrando un nuovo farmaco)

## **Come ridurre le reazioni avverse**

- ✓ Considerare sempre il farmaco come possibile causa degli eventi avversi (evitare cascata prescrittiva)
- ✓ Scegliere il farmaco con il migliore profilo beneficio/rischio (es. terapia del dolore)
- ✓ Valutazione del beneficio/rischio della terapia
- ✓ Monitoraggio delle terapie
- ✓ Valutazione delle potenziali interazioni nella terapia

**Come si studiano e si identificano le ADR?**





## Segnalazione spontanea

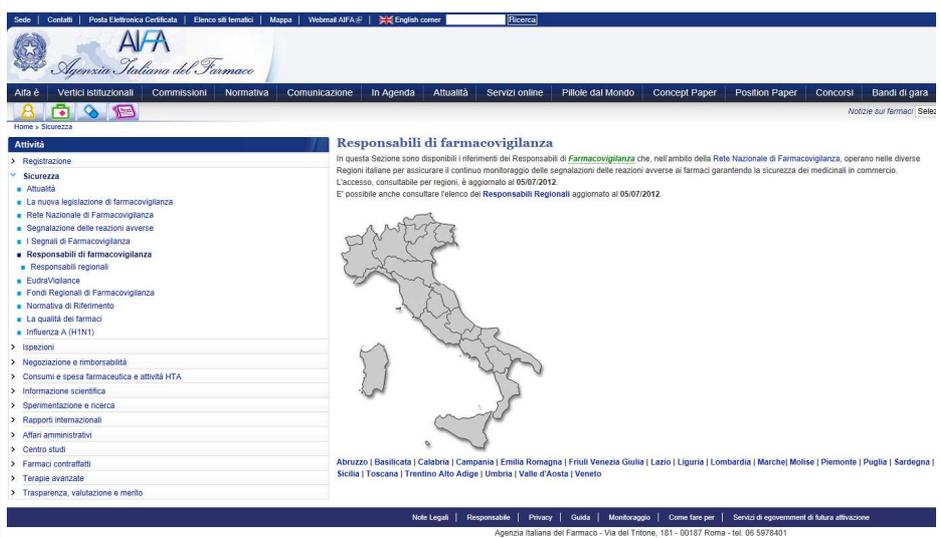
- Quasi tutto quello che si sa delle ADR di un farmaco parte dalla segnalazione spontanea
- E' l'unico modo per tenere facilmente sotto controllo tutti i farmaci in commercio
- Dagli anni '60 in avanti tutti i Paesi nel mondo hanno un sistema di segnalazione spontanea delle reazioni avverse

## Segnalazione spontanea Vantaggi

- ✓ Rappresenta l'uso del farmaco nella vita reale
- ✓ Raccoglie i fatti ma anche l'interpretazione dei fatti da parte del segnalatore
- ✓ E' l'unico metodo praticabile per identificare reazioni rare o molto rare
- ✓ Alta sensibilità, bassa specificità
- ✓ Molti limiti e fattori confondenti ma nonostante questi si è dimostrata efficace nel sorvegliare i farmaci



## www.agenziafarmaco.it



The screenshot shows the website interface for the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). The main navigation bar includes links for 'Sede', 'Contatti', 'Porta Elettronica Certificata', 'Elenco siti farmaci', 'Mappa', 'Webmail AIFA.it', and 'English corner'. The 'Attività' sidebar on the left lists various categories such as 'Sicurezza', 'Attualità', 'Regolazione', 'Farmaci', 'Farmaci contrapposti', and 'Trasparenza, valutazione e merito'. The main content area is titled 'Responsabili di farmacovigilanza' and contains text explaining the role of regional pharmacovigilance responsible parties in monitoring adverse reactions to medicines. Below the text is a map of Italy with regional names listed: Abruzzo | Basilicata | Calabria | Campania | Emilia Romagna | Friuli Venezia Giulia | Lazio | Liguria | Lombardia | Marche | Molise | Piemonte | Puglia | Sardegna | Sicilia | Toscana | Trentino Alto Adige | Umbria | Valle d'Aosta | Veneto. The footer includes 'Note Legali', 'Responsabile', 'Privacy', 'Guida', 'Monitoraggio', 'Come fare per', and 'Servizi di egovernment di futura attivazione'.



[www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)

## 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 ?

 <p><b>1. Gli studi clinici</b></p> <p>Prima di essere commercializzato un medicinale è sottoposto a studi preclinici (eseguiti in vitro o su animali di laboratorio) e</p>	 <p><b>2. Le reazioni avverse</b></p> <p>Tuttavia gli studi pre-commercializzazione coinvolgono un numero ridotto di pazienti (es. escludono i bambini e gli anziani) ad</p>	 <p><b>3. La segnalazione spontanea</b></p> <p>Il metodo principale per l'individuazione di reazioni avverse causate dai medicinali sul mercato è quello della "segnalazione</p>
--	---	---

[www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)

### Quale modulo desideri?

 <p><b>Sono un operatore sanitario</b></p> <p>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.</p> <p><a href="#">Prosegui</a></p>	 <p><b>Sono un cittadino</b></p> <p>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.</p> <p><a href="#">Prosegui</a></p>
--	--

### Lo sapevi che...

Puoi registrarti all'applicazione come operatore sanitario o come cittadino. Entrando in VigiWork 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.

**www.vigifarmaco.it**

**Segnalazione online** di sospetta reazione avversa da farmaci

Paziente
Reazione avversa
Farmaci
Dettagli aggiuntivi
Anteprima

**Iniziali \***

Le iniziali vanno indicate nell'ordine "nome e cognome"

Data di nascita  /  /

**Età \***

**Sesso \***  Maschio  Femmina

Ultimo periodo mestruale  /  /

Età gestazionale  /

Allattamento  Sì  No

Altezza e peso

Origine etnica

**Guida alla compilazione**

I campi contrassegnati con l'asterisco (\*) sono obbligatori.

I dati anagrafici del paziente consentono un'identificazione parziale del caso e aiutano ad evitare l'invio di segnalazioni "duplicate" (ovvero già presenti nel sistema).

Nel rispetto della privacy non vanno indicati per esteso il nome e il cognome del paziente, ma solo le loro iniziali.

La data di nascita è particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse da vaccino: infatti le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilita.

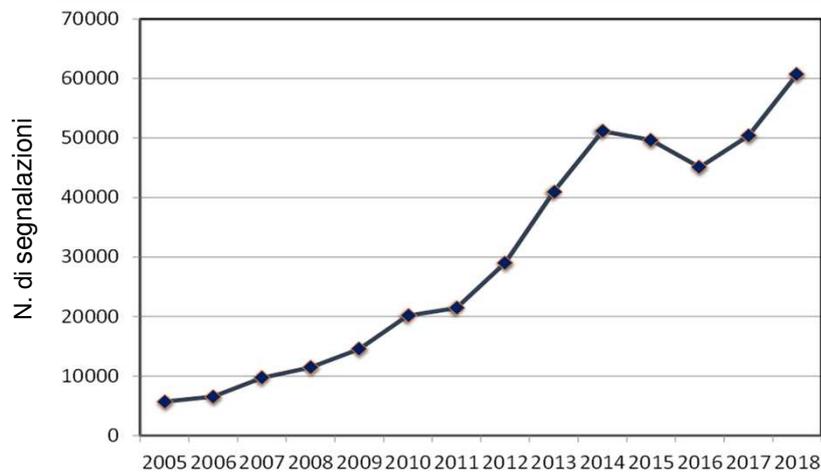
Le informazioni su sesso, peso, altezza possono essere utili per compiere degli approfondimenti e analisi specifiche.

Le informazioni sullo stato di gravidanza/allattamento consentono di

## Cosa dice la normativa?

- ✓ La segnalazione può essere fatta da qualunque operatore sanitario o direttamente dai cittadini
- ✓ Segnalare tutte le sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini che si osservano nella clinica è un obbligo non sanzionato (deontologico)
- ✓ La segnalazione va fatta entro due giorni da quando si osserva la reazione (entro 36 ore per i vaccini e i farmaci biologici)
- ✓ Non è necessario essere certi della correlazione con il farmaco per segnalare un evento avverso (sono sospette reazioni avverse)

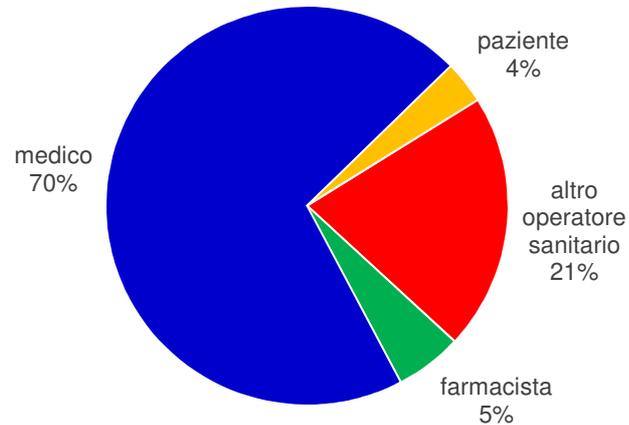
## Segnalazioni di ADR in Italia



**Tasso di segnalazione nel 2018: 1.003 segnalazioni/milione di ab.**

Regione	N. segn	Tasso 2018	Rango	Diff. 2018-17	% vaccini
Abruzzo	243	184,8	21	-26%	24,3%
Basilicata	136	239,8	18	-21%	10,3%
Calabria	1037	530,0	9	+61%	1,4%
Campania	5422	930,5	7	-3%	1,8%
Emilia-Romagna	5805	1303,7	5	+21%	17,8%
Friuli Venezia Giulia	1897	1558,9	3	+20%	40,5%
Lazio	1343	227,8	20	-38%	8,0%
Liguria	455	292,2	16	-19%	17,4%
Lombardia	13361	1331,3	4	+46%	4,8%
Marche	619	404,1	13	-3%	31,2%
Molise	73	236,6	19	-4%	8,2%
Prov. Bolzano	216	409,3	12	-27%	64,8%
Prov. Trento	204	377,8	14	-3%	48,0%
Piemonte	2667	609,5	8	-14%	13,9%
Puglia	1205	297,7	15	-13%	64,3%
Sardegna	462	280,3	17	-11%	9,7%
Sicilia	2429	483,2	10	-17%	17,3%
Toscana	7185	1922,7	2	+15%	6,1%
Umbria	409	462,3	11	+16%	8,6%
Valle d'Aosta	290	2297,9	1	+267%	92,4%
Veneto	5188	1058,0	6	-7%	30,8%

### Chi segnala? Provenienza delle segnalazioni in Italia nel 2018



### Segnalazione spontanea nel 2018

	N. segnal.	N. segnal da inferm.	Infermieri con almeno una segnal.
PA di Bolzano	216	25	9
PA di Trento	204	32	17