



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

IL RUOLO DEL FARMACISTA NELLA SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI DA PARTE DEL CITTADINO: PROGETTO INTERREGIONALE

The role of the pharmacist in patient reporting of adverse drug reactions: the Italian interregional project

Maria Luisa Pellegrino^{1,2}, Valeria Desiderio¹, Nadia Mores¹, Rita Salotti¹, Lorella Lombardozzi¹, Roberto Raschetti¹, Bruno Caffari¹, Felice Musicco¹, Alessandra Mingarelli², Lara Magro³, Riccardo Lora³, Anna Coggiola Pittoni³, Roberto Leone³

¹Lazio Commissione Regionale di Farmacovigilanza - Direzione Area Politica del Farmaco, Roma

²Latina Dipartimento del Farmaco – Azienda Sanitaria Locale di Latina, Latina

³Veneto Centro Regionale di Farmacovigilanza – U.S.O. Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

Keywords

Pharmacovigilance
ADRs
Patient reporting
Spontaneous reporting system
Under-reporting

Abstract

Background Adverse drug reaction (ADR) reporting by citizens is now a well established practice in many countries around the world. The Directive 2010/84/EU implemented by AIFA (July 2012) and the positive experience of the pilot project in Veneto (2010) prompted the launch of an inter-regional project, promoted by the Veneto Region with the participation of several regions including Lazio Region. This project was approved by AIFA and aimed at community pharmacists to support ADR reporting by citizens.

Methods The study duration was 3 months (phase interviews with citizens). Each pharmacist, using a special monitoring form, interviewed approximately 20 people per week chosen at random among users aged ≥ 18 years who had taken at least one drug in the last month. Recorded information included sex, age, and whether or not an adverse reaction was observed. If so, official reporting cards for patients who had an ADR were filled. If patients refused to do so, the reasons were recorded. The citizens sent the ADR reporting form using one of several options including postal mail, fax, e-mail or directly returning the form to the pharmacist, preferred choice.

Results The number of participating pharmacies was 388. Pharmacists who initially participated numbered 831 in total, 615 of which completed the project (74%). Overall, 115,055 patients were interviewed, of whom 58% were female and 69% were under 65 years old. Out of 115,055 interviewed patients, about 10% reported an ADR (12,185). Of 48,166 interviewed men, 4,369 (about 9%) reported an ADR, while of 66,889 interviewed women, 7,816 (about 11%) reported an ADR. Finally, the completed and returned report forms numbered 3,944. About 60% of the ADR reports were suitable for data input in the national network of pharmacovigilance database. This suggests that the majority of patients would comply with such a pharmacovigilance scheme with pharmacist support.

Conclusions The large number of ADRs reported in the study indicates that the project has filled a need in monitoring drug safety. The project has helped to promote the role of pharmacists in ADR reporting by citizens and helped to achieve a concrete foundation for a possible future launching of similar pharmacovigilance projects. In fact, the community pharmacist is the first health professional to whom drug safety issues are addressed and their role as promoter of pharmacovigilance activity could be the driving force for ADR reporting.

Corrispondenza: Maria Luisa Pellegrino. E-mail mlpellegrino@yahoo.it

Introduzione

Dall'organizzazione mondiale della sanità (WHO) la farmacovigilanza (FV) è definita come la scienza e le attività riguardanti l'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi o di qualunque altro problema relativo all'uso dei farmaci [1]. Dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è definita come il complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione [2].

La FV valuta il profilo di sicurezza dei farmaci dopo l'immissione in commercio e durante il loro impiego nella pratica medica quotidiana. In questo contesto, la segnalazione della sospetta reazione avversa da farmaco (ADR) si pone come strumento di verifica continua dei dati di sicurezza relativi ai farmaci e di monitoraggio del loro impiego razionale e sicuro.

L'analisi delle segnalazioni, sulla base della loro gravità e probabilità di correlazione causa/effetto, permette di riconoscere i rischi correlati alla malattia iatrogena, costituendo, per tutti gli operatori sanitari, uno stimolo culturale prezioso all'uso corretto ed attento dei farmaci.

Le informazioni sulla sicurezza di qualsiasi prodotto medicinale non sono mai esaustive al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio: l'esposizione dei pazienti al medicinale negli studi clinici è infatti numericamente limitata, coinvolgendo solo soggetti qualitativamente selezionati.

Le ADR possono dar luogo tempestivamente a segnali di allarme che, una volta approfonditi con accuratezza dagli organi competenti (Centri Regionali di Farmacovigilanza - AIFA - EMA), sono in grado di fornire nuove informazioni, utili per affrontare la terapia in modo più sicuro o per porre in atto tutte le misure necessarie a garantire la sicurezza del paziente (*warning letter*, modifiche scheda tecnica, ritiro dal commercio, ecc.). Pertanto, lo scopo principale della segnalazione spontanea di una ADR non è solo monitorare il farmaco sotto l'aspetto della sicurezza d'uso in terapia, ma anche "imparare" e "condividere" tutte le informazioni raccolte in modo che altri possano evitare, prima che si verifichi nuovamente, l'evento avverso sperimentato già da qualcuno.

Proprio con l'obiettivo di accrescere le informazioni disponibili, in termini di qualità e quantità, e di promuovere un uso sicuro dei farmaci, l'AIFA sostiene programmi di FV attiva e studi clinici finalizzati alla caratterizzazione del profilo di sicurezza dei farmaci nella pratica medica reale.

I dati sulla sicurezza dei farmaci derivano da fonti diverse: segnalazioni spontanee di ADR da parte di operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri etc.) e cittadini, rapporti presentati dalle case farmaceutiche, studi clinici, letteratura scientifica. In Italia, le segnalazioni spontanee di sospette ADR sono inviate al Responsabile di Farmacovigilanza locale (RLF) che provvede all'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il valore aggiunto della RNF si concretizza nel collegamento operativo con la rete europea, il database "Eudravigilance", che raccoglie i dati relativi alle ADR segnalate a livello di ogni nazione europea [3].

La scarsa propensione dei medici italiani a segnalare le ADR, raccolte ed osservate tra i loro pazienti, ha diverse ragioni: la percezione di un'eccessiva burocratizzazione del sistema, la mancanza di un'adeguata formazione-informazione in materia, la mancanza di feed-back in merito ai segnali generati (spesso i medici non sanno e si interrogano sul destino delle loro segnalazioni: se sono state ricevute, esaminate, valutate interessanti o no, se ci sono state altre segnalazioni dello stesso tipo, ecc.), la carenza di personale sanitario nelle strutture/ospedali, la difficile o poco efficace organizzazione del lavoro. Non è da sottovalutare il timore dei medici di segnalare un evento avverso grave, che temono possa essere fonte di ritorsioni medico-legali. A volte, più semplicemente, il medico a causa dell'importante carico di lavoro dimentica di fare la segnalazione, anche perché non è certo della rilevanza del suo contributo.

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea si fonda sui presupposti che: un evento avverso che si verifica in un paziente in trattamento con uno o più farmaci possa essere riconosciuto come tale, possa essere sospettata l'esistenza di un rapporto causale tra insorgenza dell'evento e assunzione di un farmaco, l'evento venga

segnalato [4]. È ben noto che la mancata segnalazione rappresenta il limite principale dei sistemi di segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sebbene il grado di sotto-segnalazione vari ampiamente a seconda delle stime, è certo che il numero di ADR segnalate costituiscono una piccola percentuale del numero totale di reazioni avverse che si verificano. William Inman, il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, già nel 1986 aveva identificato alcune motivazioni personali potenzialmente implicate nella decisione di non segnalare un'ADR e definì quelle motivazioni come i "sette peccati mortali" dei medici [5]. Sebbene ricerche successive ne abbiano talora messo in dubbio l'effettiva rilevanza, la loro descrizione ha tuttavia avuto l'indubbio merito di porre l'attenzione sull'atteggiamento dei medici nei confronti dei sistemi di segnalazione come fattore fondamentale nel determinare l'efficienza degli stessi sistemi. È stato in tal modo fornito l'impulso per la realizzazione di indagini di opinione condotte presso i medici, con l'obiettivo di identificare le ragioni della sottosegnalazione e le possibili contromisure da adottare. I risultati ottenuti in genere indicano come principali fattori implicati nella sottosegnalazione problemi quali la mancanza del modulo di segnalazione, la mancanza di un centro di riferimento cui indirizzare le segnalazioni, la mancanza di informazioni su come segnalare, la mancanza di tempo per segnalare.

Sebbene questi fattori rappresentino l'espressione di opinioni soggettive e sia pertanto difficile quantificarne l'effettivo peso nel determinare fenomeni di sottosegnalazione, tuttavia essi ben si prestano ad essere oggetto di interventi mirati per la promozione della segnalazione, essendo in massima parte dipendenti dalle modalità organizzative ed operative dei sistemi di Farmacovigilanza.

Nel nostro paese, la causa più importante di under-reporting è certamente una mancanza di carattere "culturale". Sebbene sia comunemente condivisa l'opinione che medico e farmacista abbiano un ruolo fondamentale nell'avviare il percorso della FV, è anche vero che il curriculum formativo offerto dalle Università spesso non fornisce tra le materie insegnate gli strumenti per la trattazione e la discussione dei principi e delle questioni attinenti alla FV.

L'attuale sistema di FV europeo è complesso e vi è una potenziale possibilità di generare confusione per mancanza di ruoli e responsabilità ben definite. Inoltre, oggi con l'introduzione di medicinali nuovi che utilizzano processi produttivi innovativi e che possono essere autorizzati anche con procedure accelerate e con la globalizzazione del mercato farmaceutico, i medicinali spesso entrano in commercio simultaneamente in più Paesi e in brevissimo tempo un gran numero di pazienti vengono esposti a potenziali rischi. La nostra società sta cambiando e con essa anche le aspettative dei cittadini. È necessario assicurare che il sistema di FV sia robusto e trasparente, abbiamo quindi bisogno di un coinvolgimento maggiore di tutte le categorie coinvolte nella FV, compresi i professionisti sanitari e i cittadini/pazienti.

La nuova normativa è il risultato di alcune proposte di legge in materia di FV che la Commissione Europea (CE) ha presentato nel dicembre 2008, allo scopo di rafforzare e razionalizzare l'attuale sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali all'interno del mercato europeo. In seguito all'approvazione da parte del Consiglio e del Parlamento europeo, la nuova normativa sulla farmacovigilanza è stata pubblicata il 31 dicembre 2010 nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (UE). La maggior parte delle disposizioni sono entrate in vigore nei 18 mesi successivi alla pubblicazione (2 luglio 2012 per il Regolamento EU 1235/2010 e 21 luglio 2012 per la Direttiva 2010/84/EU) [6]. Il nuovo regolamento e la nuova direttiva definiscono chiaramente i ruoli e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel sistema di FV all'interno dell'UE (Stati membri, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e Agenzia europea per i medicinali), migliorano le procedure decisionali e tendono ad un utilizzo più efficiente delle risorse, gestiscono il rischio in modo proattivo e proporzionale, evitano inutili oneri amministrativi e creano un legame sempre più forte tra valutazioni di sicurezza e azioni regolatorie. Si punta ad un coinvolgimento maggiore delle parti interessate nella FV, anche attraverso la segnalazione diretta del paziente, rafforzando comunicazione e trasparenza in materia di sicurezza dei medicinali, garantendo altresì la raccolta di dati di alta qualità. La necessità di implementare la nuova normativa è dettata da alcune evidenze: si stima che il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri siano

causati da ADR, le quali sono la 5^a causa di morte in ospedale. Si stimano 197.000 morti ogni anno nell'UE causati da ADR, e il costo per la società nell'UE è pari a 79 miliardi di euro [7].

La segnalazione delle ADR da parte dei cittadini è ormai una realtà consolidata in diversi paesi del mondo. Negli USA, ad esempio, oltre il 45% delle segnalazioni di ADR provengono dai cittadini, percentuali più basse ma altrettanto significative si hanno in Canada (32%) e in Danimarca (20%). Il contributo dei cittadini alla farmacovigilanza è rilevante anche in Australia e Nuova Zelanda così come in diversi paesi europei, quali Regno Unito, Olanda, Svezia e più recentemente Norvegia [8].

La letteratura internazionale indica che i cittadini segnalano reazioni avverse che i professionisti non riportano, che in alcuni contesti segnalano di più e più velocemente e che la qualità delle schede di segnalazione provenienti dai cittadini è simile a quella dei medici [9-13]. Un recente studio ha evidenziato come le segnalazioni di ADR dei cittadini contribuiscono alla stessa identificazione dei segnali di allarme che rappresenta il principale obiettivo della FV [14]. Ascoltare i cittadini arricchisce la FV: sono i cittadini a sperimentare in prima linea gli effetti indesiderati dei farmaci ed è quindi importante che venga loro concessa la possibilità di segnalarli direttamente alle autorità sanitarie. Questo concetto è stato (15 dicembre 2010) recepito dal Parlamento europeo che, nella nuova legislazione in tema di farmacovigilanza, ha indicato i pazienti come soggetti da coinvolgere direttamente nella segnalazione delle ADR.

In Italia la possibilità per i pazienti di segnalare una ADR è stata introdotta per la prima volta con il DM dell'aprile 1991, e l'attuale scheda di segnalazione per i cittadini risale a quella data. Con il decreto del 12/12/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13/02/2004, è stata adottata la nuova scheda di segnalazione, unica per farmaci e vaccini per operatori sanitari e riproposta quella per cittadini risalente al 1991. Con la nuova legislazione sono state presentate le nuove schede di reazione avversa per operatori sanitari e cittadini in formato elettronico. In Italia, le schede sono disponibili nel sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>), possono essere compilate online ma, attualmente, devono comunque essere stampate e inviate via fax oppure direttamente per e-mail al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

La segnalazione dei cittadini, anche se prevista, non è mai stata favorita e non ci sono state iniziative significative per promuoverla. Pertanto non sorprende che dal 2001 al 2009 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) siano state inserite solo 251 segnalazioni di ADR provenienti dai cittadini.

Nel 2010, è stato condotto uno studio pilota per verificare la possibilità di utilizzare le farmacie aperte al pubblico come luogo per la promozione, attraverso i farmacisti, e la raccolta delle segnalazioni di ADR dei cittadini. Il progetto, promosso e coordinato dal Servizio di Farmacologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona con la collaborazione della Federfarma Veneto e dell'Ufficio Farmacovigilanza dell'AIFA, ha coinvolto 211 farmacisti operanti in 118 farmacie pubbliche e private della regione Veneto [15]. I risultati sono stati estremamente positivi e nei 4 mesi di studio sono state raccolte oltre 2000 segnalazioni di ADR di cittadini, quasi dieci volte quelle ottenute in Italia in otto anni [16]. Lo studio indica che, vista l'ampia diffusione territoriale delle farmacie e lo stretto rapporto tra il farmacista e il cittadino, il farmacista potrebbe diventare fondamentale nel promuovere e facilitare la segnalazione diretta delle ADR da parte dei pazienti.

Obiettivi

Il presente studio si proponeva di promuovere in diverse regioni italiane la segnalazione di ADR da parte dei cittadini/pazienti; validare la nuova scheda per i cittadini predisposta dall'AIFA; valutare il ruolo dei farmacisti e delle farmacie come luogo di promozione e raccolta delle segnalazioni dei cittadini.

Nello specifico gli obiettivi sono stati:

1. Promuovere la segnalazione delle ADR da parte dei cittadini in diverse regioni italiane come contributo alle iniziative dell'AIFA a livello nazionale e in applicazione della Direttiva Europea.

2. Valutare la capacità dei cittadini di individuare e segnalare sospette reazioni avverse da farmaci.
3. Valutare la qualità delle segnalazioni a confronto con quelle degli operatori sanitari.
4. Valutare le difficoltà dei cittadini nella compilazione della scheda.
5. Valutare il ruolo dei farmacisti come stimolo alla segnalazione da parte dei cittadini.
6. Implementare la comunicazione tra farmacista e cittadino sulla gestione complessiva del farmaco a partire dalla FV.

Metodi

Le seguenti strutture sono state coinvolte nel progetto: Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), Farmacie aperte al pubblico (pubbliche e private) e Farmacie Ospedaliere con distribuzione diretta.

Ciascuno dei Centri Regionali partecipanti ha presentato alla Commissione Regionale ECM il protocollo, sotto forma di progetto di formazione sul campo per farmacisti, per l'accreditamento. Ottenuto il pre-accreditamento sono stati coinvolti gli Ordini dei farmacisti e/o le Federfarma regionali per favorire l'adesione al progetto dei farmacisti e delle farmacie.

Sulla base dei risultati ottenuti nello studio pilota condotto nel Veneto, per la validazione del nuovo modulo di segnalazione sarebbe stato sufficiente valutare 1067 schede (IC 95% del 3%). Per raggiungere questo obiettivo sarebbe stato sufficiente la partecipazione al progetto di 120 farmacisti per una durata di tre mesi di studio. Tuttavia, considerando che uno degli obiettivi primari del progetto è la promozione tra i cittadini e farmacisti della farmacovigilanza, si è cercato di ottenere il maggior numero possibile di adesioni al progetto.

Partecipanti

Nell'ambito della regione Lazio, i farmacisti partecipanti hanno compilato due questionari all'inizio e alla fine del progetto che sono stati valutati per verificare come la conduzione dello studio ha influenzato la relazione tra farmacisti e cittadini.

Ogni farmacista partecipante ha intervistato almeno 15 cittadini alla settimana, circa 4-5 cittadini al giorno (per un totale di tre mesi di indagine per circa 200 cittadini coinvolti); il tempo previsto per l'intervista era di circa 3-5 minuti complessivi, e la scelta dei cittadini ha rispettato i seguenti criteri:

- età superiore/uguale ai 18 anni;
- assunzione di almeno 1 farmaco nell'ultimo mese;
- selezione casuale di almeno 3 cittadini al giorno distribuiti nelle due parti della giornata, ad esempio 1 alla mattina e 2 al pomeriggio o viceversa.

Ciascuno dei cittadini selezionati è stato brevemente intervistato, utilizzando un'apposita scheda di monitoraggio, con la raccolta delle seguenti informazioni iniziali:

- sesso;
- età;
- eventi avversi a seguito di assunzione dei farmaci.

Nel caso di risposta affermativa alla domanda su eventuali problemi insorti a seguito dell'assunzione di farmaci, l'intervista è stata proseguita raccogliendo le seguenti ulteriori notizie:

- descrizione evento/i avverso/i;
- farmaco/i ritenuti responsabili.

Questi dati sono stati inseriti direttamente dai farmacisti (con cadenza da loro stabilita, ma non oltre un mese dopo la fine dei tre mesi di indagine) attraverso un sistema informatico di raccolta dati via Web in un database appositamente predisposto (www.segnalaunfarmaco.it).

Ai cittadini che hanno riferito eventi avversi è stata consegnata la nuova scheda di segnalazione (nuova scheda predisposta dall'AIFA), sono state fornite brevi spiegazioni sugli scopi della segnalazione e su come compilare e riconsegnare la scheda. In caso di rifiuto nella compilazione sono stati anche registrati i motivi.

I cittadini potevano inviare la scheda per posta o fax al CRFV/ASL di riferimento, compilarla su web o consegnarla in farmacia (scelta prevalente anche in base all'esperien-

za precedente). Le schede raccolte in farmacia sono state periodicamente inviate al Centro Regionale di Farmacovigilanza della regione di appartenenza che si è occupata, in accordo con i responsabili locali di farmacovigilanza, del loro inserimento nella RNFV.

Durata del progetto

Complessivamente lo studio ha avuto la durata di 1 anno secondo la seguente articolazione:

- 1) Accreditamento ECM del progetto, circa 3 mesi;
- 2) Reclutamento dei farmacisti, circa 1 mese;
- 3) Formazione dei farmacisti, circa 1 mese;
- 4) Conduzione dello studio, circa 3 mesi;
- 5) Inserimento dati e analisi dei risultati, circa 4 mesi.

Metodologia di estrazione dei dati

I dati sono poi stati estrapolati successivamente dalla piattaforma appositamente predisposta Segnalaunfarmaco (www.segnalaunfarmaco.it) che contiene le schede di monitoraggio, le schede di ADR non inseribili nella RNF e tutti i codici delle schede inserite nella RNF e VigiSegn, un applicativo web a disposizione dei CRFV come strumento di analisi delle schede inserite nella rete RNF.

Centri partecipanti al progetto

Regione proponente Veneto.

Regioni aderenti: Basilicata, Calabria, Campania, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Puglia (Bari e Barletta).

Valutazione degli esiti

Il raggiungimento degli obiettivi sopra riportati è stato valutato secondo i seguenti indicatori di esito:

- 1) numero di schede di segnalazione di ADR raccolte in farmacia in rapporto al numero di schede consegnate ai cittadini;
- 2) numero di schede di segnalazione di ADR consegnate dai pazienti alle farmacie in rapporto a quelle compilate correttamente;
- 3) percentuale delle schede di ADR raccolte inseribili nella RNF;
- 4) confronto tra le percentuali delle schede gravi segnalate dai cittadini e quelle segnalate dagli operatori sanitari;
- 5) confronto tra le percentuali delle ADR non note segnalate dai cittadini e quelle segnalate dagli operatori sanitari;
- 6) confronto tra la tipologia delle ADR e i farmaci segnalati dai cittadini e quelli segnalati dagli operatori sanitari;
- 7) questionario di soddisfazione del lavoro svolto compilato dai farmacisti partecipanti nell'ambito della regione Lazio (il questionario di gradimento è stato somministrato solo nella Regione Lazio);
- 8) numero di schede rispetto a quelle raccolte nelle farmacie della regione Veneto che hanno partecipato al precedente studio pilota.

Risultati attesi

Sulla base della precedente esperienza condotta nella regione Veneto ci si attende il coinvolgimento di un notevole numero di farmacisti italiani e conseguentemente di un consistente numero di cittadini; questo dovrebbe pertanto consentire di raggiungere l'obiettivo generale del progetto, cioè la diffusione della cultura della farmacovigilanza anche tra i cittadini.

Altro risultato atteso è quello di un sostanziale gradimento da parte dei farmacisti del ruolo di promotori della farmacovigilanza tra i cittadini, ruolo che rafforza la loro figura professionale come operatori della salute e che consente una maggiore comunicazione/relazione che non può non tradursi in un maggiore controllo/consapevolezza sulle terapie farmacologiche.

Risultati

Il numero di farmacie partecipanti è stato 388; i farmacisti inizialmente partecipanti sono stati in totale 831, di questi 615 hanno portato a termine al progetto (74%) (**Tabella 1**).

Il numero di cittadini intervistati in totale è stato di 115.055, di cui 12.185 (circa il 10%) ha riferito una ADR. La **Tabella 2** descrive il numero di cittadini intervistati e quelli che hanno avuto una ADR, divisi per regione.

Le prevalenti caratteristiche anagrafiche dei cittadini che riferiscono problemi con i farmaci, in rapporto al genere ed all'età sono illustrati nella **Tabella 3**. Delle 115.055 persone intervistate, il 58% è di sesso femminile e l'età anagrafica sembrerebbe essere un fattore determinante, circa il 70% ha meno di 65 anni. Di 48.166 uomini intervistati, 4369 (circa il 9%) ha riportato ADR, mentre di 66.889 donne intervistate, 7816 (circa 11%) ha riferito ADR.

Del numero totale di cittadini con ADR, 1326 (13%) si sono rifiutati di ricevere la scheda. I motivi sono stati principalmente: dimenticanza del nome del farmaco, ADR già segnalata al medico, privacy, mancanza di tempo da dedicare alla compilazione, reazione nota.

Infine, le schede compilate e riconsegnate sono state 3944 (dati aggiornati ad ottobre 2013). Il tasso di segnalazione in relazione al genere ed all'età come dato globale è illustrato nella **Tabella 4**. Dai dati riportati si evidenzia una adesione alla segnalazione tra i cittadini con ADR indipendente dall'età anagrafica (32,48% <64 anni vs 32,1% ≥65 anni) mentre le donne hanno mostrato una maggiore propensione alla compilazione della scheda rispetto agli uomini (33,38% D vs 29,11% U).

Tabella 1 Numero di farmacisti e farmacie partecipanti allo studio.

Regione	N. farmacie partecipanti	N. farmacisti inizialmente aderenti al progetto	N. (%) farmacisti che hanno portato a termine il progetto
Basilicata	13	20	19 (95,0%)
Calabria	25	70	38 (54,3%)
Campania	64	119	99 (83,1%)
Friuli V.G.	65	192	119 (62,0%)
Lazio	42	105	68 (64,8%)
Puglia Bari	61	100	99 (99,0%)
Puglia Barletta	39	45	45 (100%)
Veneto	79	180	128 (71,1%)
TOTALE	388	831	615 (74,0%)

Tabella 2 Numero di cittadini intervistati.

Regione	N. Intervistati	N. medio intervistati/farmacista	N. intervistati con ADR (%)
Basilicata	4857	255,6	214 (4,4%)
Calabria	6220	163,7	1305 (21%)
Campania	18677	188,6	2033 (11%)
Friuli V.G.	21010	176,5	2074 (10%)
Lazio	10875	159,9	1865 (17,1%)
Puglia Bari	13051	131,8	1132 (9%)
Puglia Barletta	11094	246,5	516 (4,6%)
Veneto	29271	228,7	3046 (10,4%)
TOTALE	115.055	187,1	12.185 (10,6%)

Tabella 3 Numero di cittadini con ADR in rapporto al genere e all'età.

	Donne	Uomini	18-64 anni	≥ 65 anni	Totale
N. intervistati (%)	66.889 (58,13%)	48.166 (41,87 %)	79.817 (69,37%)	35.238 (30,63%)	115.055
N. intervistati con ADR (%)	7816 (64,14%)	4369 (35,86%)	8287 (68,00%)	3.898 (32,00%)	12.185
N. intervistati con ADR/totale (IC 95%)	11,7% (11,4-11,9)	9,1% (8,8-9,3)	10,4% (10,2-10,6)	11,1% (10,7-11,4)	10,6% (10,4-10,8)

Tabella 4 Tasso di segnalazione in relazione al genere e all'età - dati globali.

	Donne	Uomini	Totale	<64 anni	≥65 anni	Totale
Cittadini con ADR	7816	4369	12.185	8287	3898	12.185
Schede inviate	2609	1272	3944*	2691	1251	3944**
% (IC 95%)	33,4% (32,3-34,4)	29,1% (27,8-30,5)	32,4% (31,5-33,2)	32,5% (31,5-33,5)	32,1% (30,6-33,6)	32,4% (31,5-33,2)

*di cui per 63 schede il dato non era disponibile. **di cui per 2 schede il dato non era disponibile.

Sul totale di 3944 schede pervenute, la percentuale di schede inseribili è risultata 2314, pari al 58,7%; le schede non inseribili sono state 1630, il 41,3% (**Figura 1**). Sebbene ci sia stata ampia adesione al progetto da parte dei farmacisti, è necessaria comunque una maggiore incidenza nella formazione del cittadino alla segnalazione. I motivi del non inserimento sono stati attribuiti per la maggior parte alla mancanza di date della terapia (80%) e di insorgenza dell'ADR (70%), o dall'assenza dei dati del segnalatore (20%); nella **Figura 1** vengono illustrate nel dettaglio le motivazioni.

La differenza sostanziale che si può evidenziare nella tipologia di segnalazioni effettuate dai cittadini in confronto a quelle effettuate dagli operatori sanitari (soprattutto medici ospedalieri) è in riferimento alla gravità; infatti, sul totale di schede, il 93,6% corrisponde ad ADR non gravi e solo il 6,4% corrisponde a reazioni gravi. La suddivisione delle schede gravi per tipologia evidenzia che sul totale di ADR gravi la più alta percentuale, circa 81,2%, ha procurato o prolungato l'ospedalizzazione, l'8,3% ha

Figura 1
Percentuale schede inseribili
nella RNF e motivi
del non inserimento.

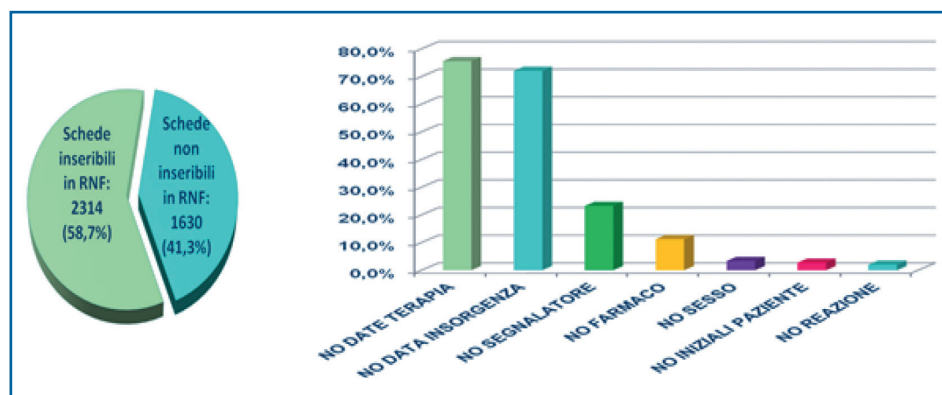
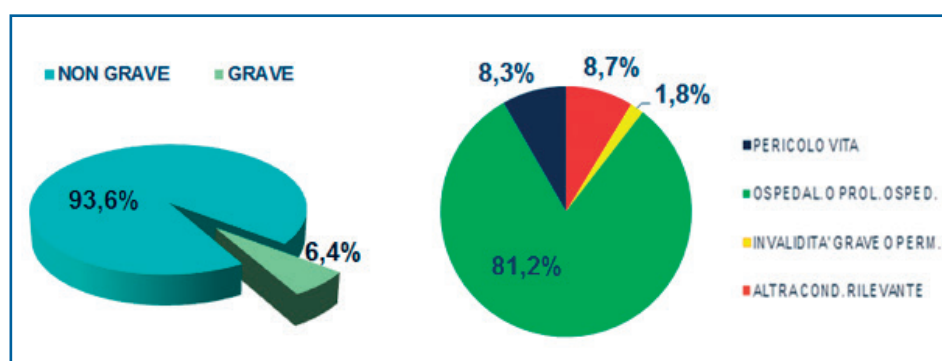


Figura 2
Percentuale schede gravi
e suddivisione per tipologia



messo in pericolo di vita, l'8,7% ha procurato altra condizione rilevante e l'1,8 invalidità grave o permanente (**Figura 2**).

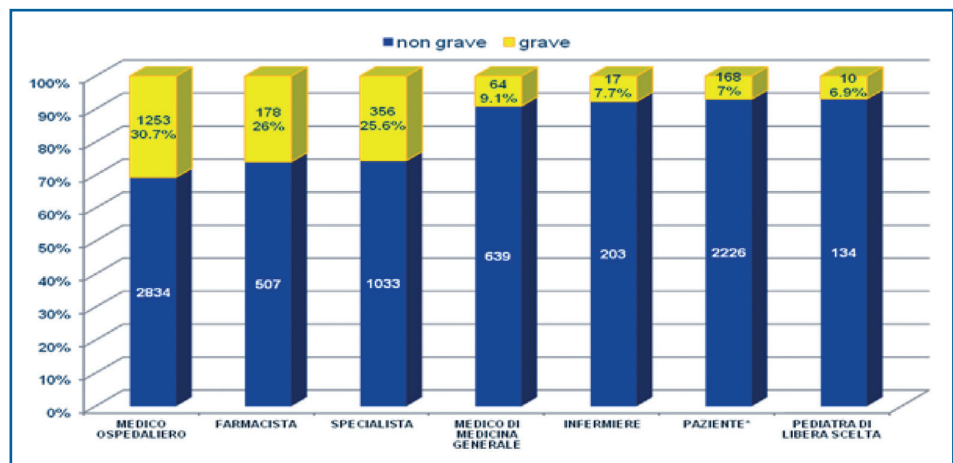
Il confronto tra schede gravi da parte dei cittadini in RNF (progetto + extra progetto) e quelle degli operatori sanitari negli 8 centri regionali coinvolti è evidenziato in **Figura 3**. È evidente dal grafico come importante possa essere il contributo del cittadino per mole di segnalazione: risulta essere preceduto solo dallo specialista ospedaliero, invece ci si aspetterebbe un coinvolgimento maggiore dai medici di base.

Dal confronto sui farmaci ATC 1° livello più segnalati dai cittadini e dagli operatori sanitari negli 8 centri regionali emerge che gli operatori sanitari segnalano in preva-

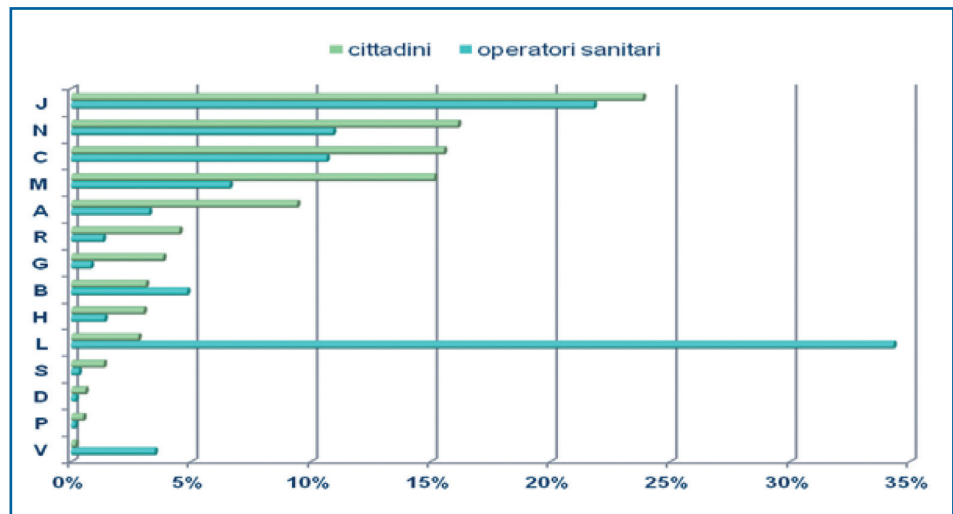
Figura 3

Confronto di gravità tra schede cittadini in RNF (2394*, progetto+ extra progetto 7008) e schede operatori sanitari negli 8 centri regionali coinvolti (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).

*di cui 115 extra-progetto nelle Regioni coinvolte. Mancano 35 schede inserite in RNF con fonte diversa.

**Figura 4**

Confronto di farmaci ATC 1° livello più segnalati tra schede cittadini e operatori sanitari in RNF negli 8 centri regionali coinvolti (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).

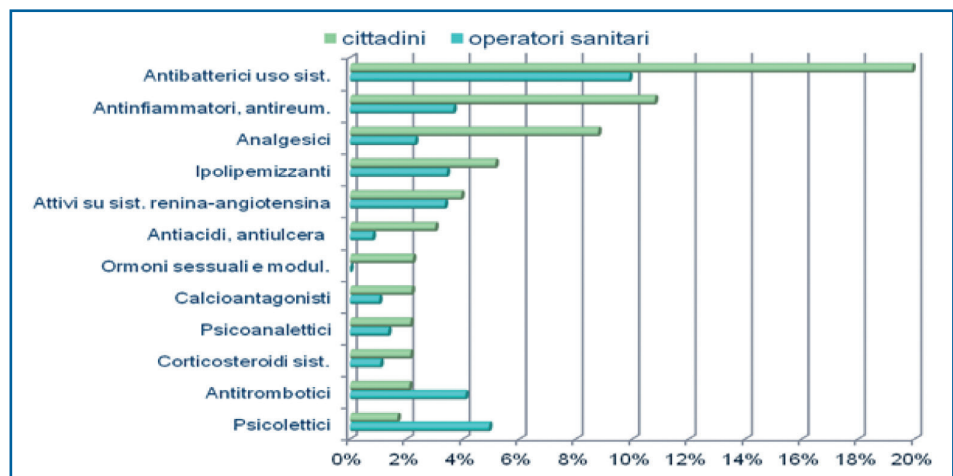


lenza farmaci appartenenti principalmente agli ATC L e J, mentre i cittadini segnalano maggiormente farmaci appartenenti rispettivamente all'ATC J, N, C, M (**Figura 4**).

I farmaci ATC 2° livello più segnalati dai cittadini a confronto con gli operatori sanitari negli 8 centri regionali sono stati gli antibatterici per uso sistemico e gli antinfiammatori ed antireumatici; i più segnalati dagli operatori sono invece gli antineoplastici (**Figura 5**).

Figura 5

Confronto di farmaci ATC 2° livello più segnalati tra schede cittadini e operatori sanitari in RNF negli 8 centri regionali coinvolti (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).



A conferma, dal confronto tra i primi 10 farmaci più segnalati dai cittadini (progetto + extraprogetto) con quelli degli operatori sanitari nella RNF (**Tabella 5**) è chiaro che le segnalazioni effettuate dagli operatori sanitari sono, prevalentemente, a carico di medicinali antitumorali, mentre quelle effettuate dai cittadini sono invece a carico di antibiotici, cardiovascolari, FANS.

Tabella 5 Confronto tra i primi 10 farmaci più segnalati dai cittadini (progetto + extraprogetto) vs quelli degli operatori sanitari nella RNF negli otto centri (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).

Cittadini	N.	Operatori sanitari	N.
Amoxi+Clavulanico	146	Fluorouracile	304
Ketoprofene	108	Oxaliplatino	246
Amoxicillina	71	Amoxi+Clavulanico	206
Claritromicina	61	Cetuximab	190
Acido Acetilsalicilico	60	Docetaxel	179
Ibuprofene	57	Bevacizumab	175
Atorvastatina	48	Paclitaxel	173
Diclofenac	47	Gemcitabina	172
Paracetamolo	44	Irinotecan	155
Simvastatina	43	Vaccino MPRV	151

Figura 6

Confronto tra le ADR più segnalate dai cittadini (progetto + extra progetto), suddivise per SOC MedDRA, vs gli operatori sanitari negli 8 centri (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).

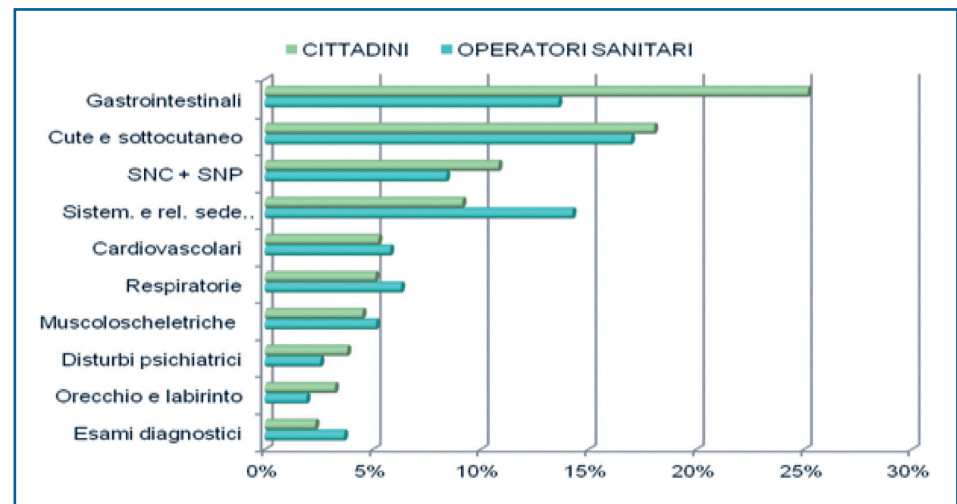


Tabella 6 Valutazione del progetto da parte dei farmacisti.

Domanda	Punteggio mediano
1. la segnalazione delle reazioni avverse è un procedimento eccessivamente burocratico	2
2. non ho abbastanza tempo per segnalare le reazioni avverse ai farmaci	2
3. la segnalazione dovrebbe essere un compito esclusivo del medico	2
4. i farmacisti hanno un ruolo importante nella segnalazione delle reazioni avverse	5
5. le segnalazioni di reazioni avverse dal cittadino possono dare un contributo importante	5
6. non ho abbastanza tempo per promuovere la segnalazione da parte dei cittadini	2
7. le attività di questo progetto sono state per me troppo impegnative	2
8. il progetto ha contribuito a sensibilizzare i cittadini nei riguardi della segnalazione di ADR	4
9. questo progetto ha contribuito a promuovere il ruolo del farmacista	5
10. questo progetto ha contribuito alla mia crescita professionale	4
11. in futuro, parteciperei volentieri ad altre iniziative come questa	4
12. progetti come questo danno un contributo importante al sistema di farmacovigilanza	4
<i>legenda</i>	
1 - completamente in disaccordo	
2 - in disaccordo	
3 - neutro	
4 - d'accordo	
5 - completamente d'accordo	

Le ADR più segnalate dai cittadini (progetto + extra progetto), suddivise per SOC MedDRA, a confronto con gli operatori sanitari, sono quelle a carico dell'apparato gastrointestinale seguite da quelle a carico di cute e sottocute. Le ADR più segnalate dai medici, nell'ordine, su 7230 ADR totali: patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (1828), patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (1535), patologie gastrointestinali (1465) (**Figura 6**).

Per quanto riguarda la valutazione del progetto da parte dei farmacisti della regione Lazio, dalla compilazione dei relativi questionari è emerso come ci sia stata la percezione di avere un ruolo importante nella segnalazione delle reazioni avverse e che tale attività non dovrebbe essere un compito esclusivo del medico; iniziative di questo tipo sono gradite ed è auspicabile che vengano ripetute (**Tabella 6**).

Discussione

Il progetto ha contribuito a promuovere il ruolo di primo operatore sanitario del farmacista, la sua crescita professionale e la sua concreta adesione a possibili e futuri analoghi progetti di Farmacovigilanza.

Il farmacista delle farmacie aperte al pubblico è sul territorio il primo operatore sanitario a cui si rivolgono i cittadini/pazienti, stimola la segnalazione di ADR anche da prodotti da banco, SOP e farmaci di fascia C senza ricetta, da integratori alimentari e da terapie non convenzionali. Il paziente, soprattutto se aiutato dal farmacista, segnala con facilità sospette reazioni avverse, descrive le reazioni avverse in modo codificabile nella maggior parte dei casi, ricorda, se stimolato, anche reazioni avverse verificatesi in passato e che hanno lasciato "un segno" nella storia medica personale. Il modello formativo farmacista-cittadino/paziente è risultato molto efficace, i cittadini segnalano fornendo informazioni di qualità, la nuova scheda di segnalazione delle sospette ADR per i cittadini è risultata di relativamente facile compilazione. Inoltre, considerato il numero dei farmacisti partecipanti e la modalità di invio della scheda, si può attribuire al farmacista un ruolo importante nella stimolazione della segnalazione delle ADR da farmaci da parte dei cittadini/pazienti, per la fidelizzazione che si crea tra paziente e farmacista.

La volontà espressa dai farmacisti a future collaborazioni potrebbe creare un sistema permanente nel tempo. Sarebbe auspicabile l'istituzione di una rete di farmacie territoriali che operino costantemente nel campo della farmacovigilanza per l'alto potenziale che potrebbero rappresentare anche in termini di informazione sulla sicurezza delle terapie. L'azione di sensibilizzazione alla segnalazione di una ADR, promossa dal farmacista nei confronti del cittadino/paziente, crea consapevolezza dell'importanza di riconoscere gli effetti indesiderati di un medicinale e un circolo virtuoso che potrebbe coinvolgere indirettamente il medico e quindi portare ad un aumento della segnalazione.

L'opera di formazione culturale della segnalazione al cittadino/paziente, primo utilizzatore della terapia, instaura nel cittadino una maggiore responsabilità nell'uso del farmaco ed anche una maggiore attenzione nel riconoscere eventuali reazioni avverse e quindi riferirle al proprio medico o farmacista, creando un interscambio e uno stimolo reciproco (tra paziente e medico/farmacista) che potrebbe implementare la sensibilità alla segnalazione.

Coinvolgere i cittadini/pazienti nella segnalazione delle ADR, oltre a essere una dimostrazione di grande rispetto per chi fa esperienza diretta degli effetti dei farmaci, arricchisce la farmacovigilanza e consente di raccogliere informazioni complementari rispetto a quelle fornite dal personale sanitario.

In **Tabella 7** sono evidenziate le considerazioni finali riguardo gli obiettivi raggiunti.

Tabella 7 Considerazioni finali riguardo gli obiettivi raggiunti.

Obiettivi studio	Considerazioni finali
Capacità cittadini di segnalare ADR	L'elevato numero di intervistati e di schede di ADR raccolte indica che il progetto ha colto un bisogno reale
Confronto segnalazione cittadini/op. sanitari	Esistono delle differenze nella tipologia della segnalazione, in termini di gravità, farmaci e reazioni, dovuti a diversi ambiti di utilizzo, che non indicano una minore qualità, ma un diverso punto di vista. L'apporto del cittadino può pertanto arricchire il sistema della segnalazione
Difficoltà nella compilazione della scheda	Il fatto che meno del 60% delle schede risultino inseribili nella RNF potrebbe indicare che per la maggioranza dei cittadini non vi siano particolari difficoltà nella compilazione
Comunicazione farmacista e cittadino	Come per lo studio pilota sulla base del numero dei farmacisti partecipanti e sulla base della modalità di invio della scheda si può attribuire al farmacista un ruolo importante nella stimolazione delle ADR da farmaci da parte del cittadini

Bibliografia

- [1] http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- [2] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/glossary/term/1454>
- [3] L'attività dei responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. BIF. 2009; 3:128-131.
- [4] Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. Western Journal of Medicine. 1992; 156:172-5.
- [5] Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. In: Monitoring for Drug Safety. Inman WHW (Ed.). MTP Press, Lancaster, 1986; 13-47.
- [6] REGULATION (EU) No 1235/2010 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
- [7] The EU pharmacovigilance system. <http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/indexen.htm>
- [8] Direct patient reporting of adverse drug reactions – A fifteen-country survey & literature review - Health Action International (HAI) Europe, May 2010. Paper Series Reference 01-2010/05.
- [9] Blenkinsopp A, et al. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. Br J Clin Pharmacol 2007; 63(2):148-56
- [10] de Langen J, et al. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. Drug Saf 2008; 31:515-24.
- [11] van Hunsel F, et al. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. Br J Clin Pharmacol 2009; 67:558-64.
- [12] McLernon DJ, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. Drug Saf 2010; 33:775-88.
- [13] van Hunsel F, et al. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:1143-50.
- [14] van Hunsel F, et al. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Dec 28. [Epub ahead of print].
- [15] Effect of Pharmacist Involvement on Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: First Italian Study Leone R. et al., Drug Saf DOI 10.1007/s40264-013-0028-8.
- [16] Risultati presentati al XIX Seminario Nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" Istituto Superiore di Sanità, Roma 2010. http://www.iss.it/binary/publ/cont/10_C7.pdf.