



MEREAFAAPS - PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DA LUGLIO 2016 A GIUGNO 2017 IN EMILIA ROMAGNA

MEREaFaPS - Active Pharmacovigilance Project: Analysis of reports from July 2016 to June 2017 in Emilia Romagna

**Caterina Cazzorla, Anna Marra², Marcello Delfino¹, Daniela Fedele¹,
on behalf of Gruppo Progetto MEREaFaPS Regione Emilia-Romagna***

Progetto di stage svolto presso ¹U.O. Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Biotecnologie Trasfusionali e di Laboratorio - Azienda USL di Ferrara

²U.O. Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

*Gruppo Progetto MEREaFaPS Regione Emilia-Romagna: Simonetta Radici, Sara Ferrari (Azienda USL di Piacenza); Antonio Ferretti, Maria Eugenia Sesenna (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma); Greta Borciani, Lidia Fares, Alessandra La Peruta (Azienda Ospedaliero e Azienda USL di Reggio Emilia); Mauro Mancini, Chiara Ajolfi, Federico Ansaloni (Azienda Ospedaliero-Universitaria e Azienda USL di Modena); Marta Morotti, Irene Martens (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna); Elisa Sangiorgi, Federico Manfredi, Giusy Di Sanza (Azienda USL di Bologna); Matilde Palazzi, Silvia Rossi (Azienda USL della Romagna - sede di Ravenna); Alba Plescia, Cristina Molinari (Azienda USL della Romagna - sede di Rimini)

Keywords

Pharmacovigilance
Adverse Drug Reaction
Emergency Department

Abstract

Background Pharmacovigilance is an important tool to constantly monitor and integrate the risk-benefit profile of drugs after the introduction on the market, where the population features are very different from those in the pre-marketing studies. Emilia-Romagna (RER) joined the multi-district pharmacovigilance MEREaFaPS project, which aim was to collect and analyse the admissions to Emergency Department (ED) attributable to ADE (adverse drug event)/ADR (adverse drug event).

Aim The aim of this study was to analyse the reports collected in one year by 12 Health Authorities of RER participating to the project. A secondary aims were to increment the sensibility of the figures working in the Emergency Department in order to have an increase in the reports and to create an observatory on the ADR/ADE.

Methods The reports collected in the MEREAFAAPS database in the first 12 months of the project: from 1 July 2016 to 30 June 2017 were analysed. The analysis of reports focused on patient, ADR, and drugs involved. The results are reported in aggregate form for all of the 12 Health Authorities of RER participating in the Project, in order to give an overall picture of the regional context. It has been also performed a comparison between the participation of the Health Authorities in 2012, and in 2017.

Results In 2012, 8 Health Authorities in ER joined the project and the reports of ADR collected were 521. In 2017 12 Health Authorities collected 1270 reports of ADR. This shows a sensibility increased in terms of ADR reports. The demographic analyses showed that the majority of the subjects involved in the reports was >65 years old, female, and of European nationality. Regarding ADR, 63% of them were reported as serious and in most of these (38.7%) the type of ADR was defined as "clinically relevant condition". Despite the severity, the resolution was positive in most cases ("complete resolution" in 44.6% of cases and "improvement" in 32.9%). The analysis of drugs showed that drugs active on the nervous system (ATC 'N') were the most involved (26.8%), followed by the general antimicrobial drugs for systemic use (ATC 'J') and drugs of the blood and of the hematopoietic system (ATC 'B'). The most reported active substances were the combination of amoxicillina trihydrate and potassium clavulanate (9.20%) and warfarin (6.70%).

The same trend was also seen in the severity of the ADR, where these active substances are in first and second in ranking. By grouping the reports according to the SOC (Systemic Organ Class) classification, a higher prevalence of skin and subcutaneous tissue disorders have been observed (23.6%), followed by pathologies of the gastrointestinal system (16.3%) and pathologies of the nervous system (11.1%).

Conclusions The analysis of the first 12 months of the project showed an increase in the sensitivity of health-care professionals to reporting. The project confirmed that ED could be a privileged observatory for ADR/ADE and Active Pharmacovigilance Projects can enhance this peculiarity.

Introduzione

La farmacovigilanza è la disciplina che raccoglie l'insieme di attività volte a identificare, valutare e prevenire gli effetti avversi o altri problemi legati all'uso di farmaci [1]. La farmacovigilanza risulta uno strumento importante per monitorare costantemente la relazione tra rischio e beneficio di ciascun farmaco e per completare il suo profilo di sicurezza dopo la sua introduzione sul mercato, considerando la diversità esistente tra studi clinici e *real life*. È importante puntare l'attenzione sulla segnalazione usata come strumento utile per riconoscere una sospetta reazione avversa (*adverse drug reaction*, ADR) a farmaci in alcuni ambiti quali il reparto di Pronto Soccorso (PS).

Un'analisi della letteratura fa emergere diverse evidenze a supporto dell'importanza della relazione tra PS e farmacovigilanza. Il 2,9% degli accessi in PS è causato da disturbi correlati ai farmaci (inclusi abuso, tossicità, interazioni farmacologiche) [2]. Gli accessi al PS relativi ai farmaci hanno un'incidenza tra lo 0,86% e il 3,9% [3]. Lo 0,75% degli accessi correlati a farmaci che riguardano la popolazione over 65 anni esita nel 21,6% in un'ospedalizzazione [4]. In uno studio irlandese si è riscontrato che l'incidenza dell'accesso al PS dovuto a farmaci è dell'8,6%, di cui il 57,3% risulta potenzialmente evitabile [5]. In uno studio condotto nei PS di 11 ospedali universitari francesi per 8 settimane, il 9,78% degli accessi al PS era dovuto a un farmaco e di questi l'1% era dovuto a un farmaco di autoprescrizione [6].

In Italia sono stati avviati molti progetti di Farmacovigilanza Attiva per aumentare l'attenzione su questo tema. Uno di questi è il progetto "MEREAFaPS" (Monitoraggio Epidemiologico di Eventi e Reazioni Avverse ai farmaci in Pronto Soccorso), riguardante la raccolta e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR che hanno causato un accesso al Pronto Soccorso. Il PS è un osservatorio privilegiato, in cui è possibile intercettare le reazioni indesiderate da farmaci utilizzati nel territorio. L'importanza della raccolta delle segnalazioni spontanee in questo ambito è legata al crescente uso di farmaci di automedicazione e alle politerapie nella popolazione anziana.

Questo progetto è stato attivato nel 2006 in Lombardia. La sua peculiarità è che le segnalazioni di sospette ADR di tutti i centri attivi in Italia sono incluse in un unico database e ciò consente un'analisi dettagliata dell'impatto delle ADR sulla salute pubblica, nonché un'attenta osservazione per identificare le molecole più segnalate, le caratteristiche delle ADR (severità e prevenibilità), del paziente coinvolto e del farmaco sospetto. Il suo obiettivo principale è di analizzare l'accesso al PS attribuibile ad ADE (*adverse drug event*)/ADR. Obiettivi secondari di questo progetto sono l'incremento della sensibilità negli operatori sanitari del PS (medici ed infermieri) affinché aumentino la segnalazione spontanea di ADE/ADR provenienti da questa area e la creazione un osservatorio sulle ADE/ADR da farmaci che causano il ricorso alle strutture ospedaliere.

Metodi

L'Emilia-Romagna ha aderito a questo progetto multi-distrettuale e sovraregionale nel 2012 con 8 Aziende Sanitarie, diventate 12 nel 2017.

Il Farmacista Facilitatore supporta il segnalatore nella compilazione delle schede MEREAFaPS. Una volta compilata, la scheda viene caricata nel database di MEREAFaPS

e viene automaticamente trasferita nel database italiano RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) dell'AIFA.

È stata effettuata un'analisi descrittiva delle segnalazioni di sospette ADR raccolte nella banca dati MEREAFaPS relative alla Aziende dell'Emilia Romagna. Sono state analizzate le schede inserite nel periodo dall'1 luglio 2016 al 30 giugno 2017. I risultati sono stati riportati in forma aggregata per le Aziende che partecipano al progetto, al fine di fornire un quadro generale della situazione regionale. È stato inoltre effettuato un confronto tra la situazione nel primo anno di adesione al progetto e oggi, in termini di Aziende aderenti al progetto e segnalazioni raccolte.

Risultati e discussione

L'Emilia Romagna ha aderito per la prima volta al progetto nel 2012 con 8 Aziende partecipanti: AUSL Piacenza, Modena, Bologna, Forlì e le Aziende Ospedaliere Universitarie di Parma, Bologna e Reggio Emilia, raccogliendo in 12 mesi 521 segnalazioni. Nel 2017 le Aziende partecipanti al progetto sono diventate 12 e sono state raccolte le segnalazioni nei primi 12 mesi (luglio 2016-giugno 2017).

In **Tabella 1** sono riportati i risultati relativi al tasso ADR/accessi al PS, calcolati per le Aziende partecipanti al Progetto nei 12 mesi di osservazione, con i numeri relativi all'accesso ai PS e ADR per 1000 accessi. Il numero totale delle segnalazioni raccolte nei reparti di PS della Regione Emilia Romagna, inserite nella banca dati MEREAFaPS nel periodo di osservazione è stato di 1270. L'Azienda Ospedaliera di Ferrara ha mostrato il più alto tasso di segnalazione di eventi iatrogeni con accesso al PS, seguita dall'Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna e dall'Autorità Sanitaria Locale di Ferrara.

Tabella 1 Numerosità totale di report di ADR per le rispettive Aziende partecipanti al progetto, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Azienda Sanitaria	Segnalazioni N	Accessi al PS N	Segnalazioni per 1000 accessi al PS N
AOU Ferrara	157	57.659	2,7
AOU Bologna	202	90.139	2,2
AUSL Ferrara	135	64.313	2,1
AUSL Modena	199	172.830	1,2
AUSL della Romagna (sede Ravenna)	171	168.381	1,0
AUSL Piacenza	78	116.758	0,7
AOU Parma	65	109.546	0,6
AUSL della Romagna (sede Rimini)	66	134.304	0,5
AUSL Bologna	95	194.739	0,5
AO Reggio-Emilia	42	86.976	0,5
AOU Modena	36	86.016	0,4
AUSL Reggio Emilia	24	94.972	0,3
Totale	1.270	1.376.633	0,9

L'analisi dei dati si è focalizzata su tre punti principali: paziente, farmaco e ADR.

Paziente

Le segnalazioni analizzate sono state stratificate in base all'età, l'etnia e il sesso dei pazienti.

La fascia d'età maggiormente coinvolta nelle segnalazioni di ADR era quella degli over 65 anni con 535 segnalazioni (**Figura 1**), seguita dalle classi 41-64 anni con 408 segnalazioni, 19-40 con 232 segnalazioni e 0-18 anni con 95 segnalazioni. La distribuzione in base al sesso delle segnalazioni di sospetta reazione avversa mostra una maggiore prevalenza del sesso femminile (61%, **Figura 2**). Per quanto riguarda l'etnia, la maggior parte delle schede di segnalazione riguarda pazienti di origine europea (73%, **Tabella 2**).

Figura 1 Segnalazioni di ADR distribuite per fascia di età, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

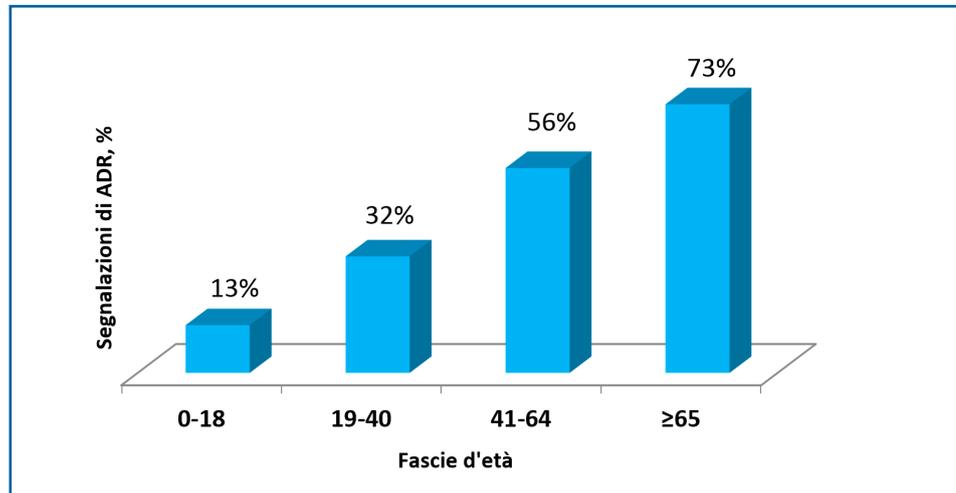


Figura 2 Segnalazioni di ADR distribuite in base al sesso, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

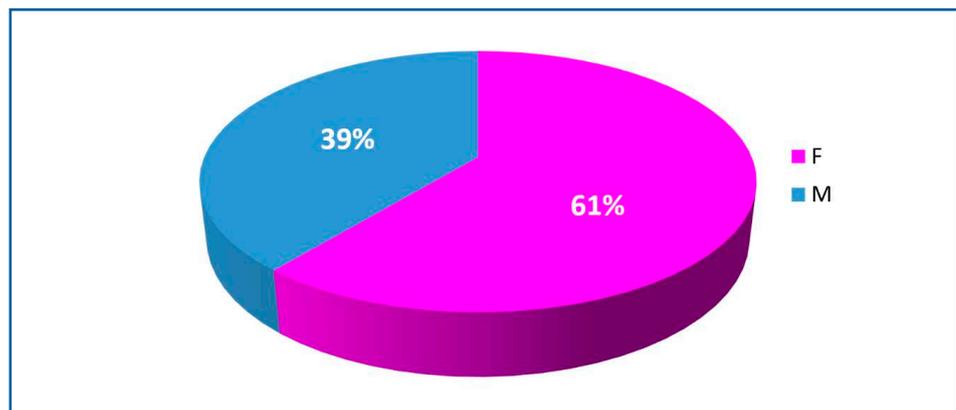


Tabella 2 Segnalazioni di ADR distribuite in base all'etnia, Emilia-Romagna 12 mesi luglio 2016-giugno 2017.

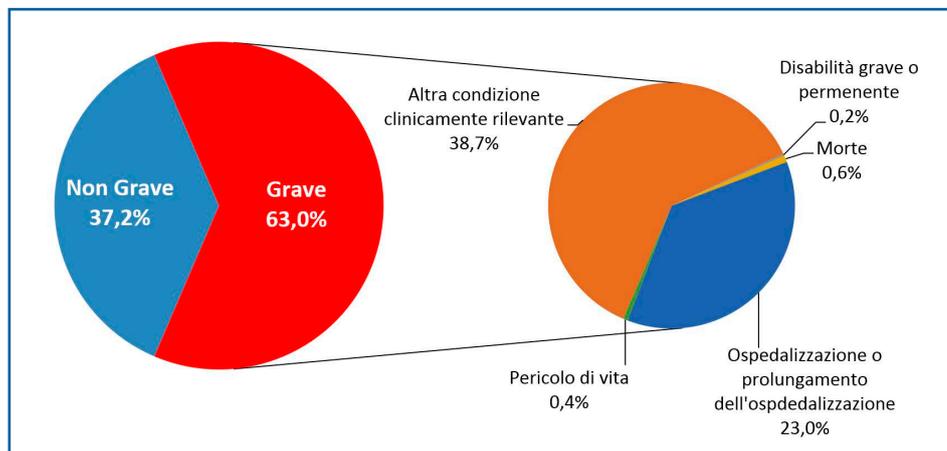
Etnia	Segnalazioni N	Segnalazioni %
Europea	932	73,4%
Araba	11	0,9%
Africana	9	0,7%
Asiatica	7	0,6%
Altre etnie	19	1,5%
ND	292	23,0%

ND: non determinate.

ADR

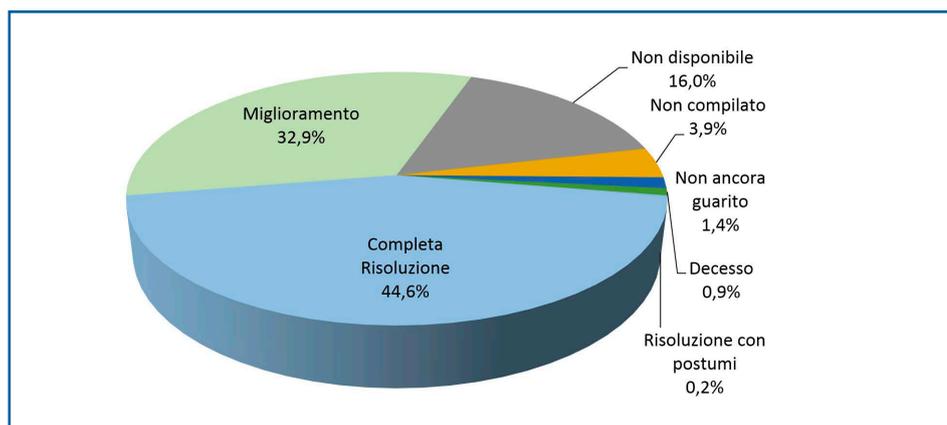
Il secondo focus di questo progetto è stata un'analisi delle ADR segnalate. I report raccolti sono stati suddivisi, in primis, in base alla gravità; da questa stratificazione è emerso che 798 (63,0%) segnalazioni sono state definite gravi e 472 (37,2%) non gravi. Considerando i criteri che definiscono la gravità di una reazione, un'ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, una disabilità grave o permanente, una condizione che metta in pericolo la vita del paziente, che causi anomalie congenite o difetti alla nascita in donne che assumevano farmaci in gravidanza o che sia clinicamente rilevante. Tra le reazioni gravi la maggior parte (492; 38,7%) ha causato una condizione clinicamente rilevante, mentre 7 hanno causato la morte del paziente (**Figura 3**).

Figura 3 Segnalazioni di ADR distribuite in base alla gravità della ADR, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.



Al tempo della raccolta dei dati, circa la metà delle reazioni (566/1270; 44,6%) si era risolta completamente, mentre per una piccola percentuale (203/1270; 16%) il dato sulla risoluzione non era disponibile (**Figura 4**).

Figura 4 Segnalazioni di ADR distribuite in base alla risoluzione dell'evento, nel periodo 12 mesi luglio 2016-giugno 2017.



Raggruppando le ADR per SOC (*Systemic Organ Class*), emerge una netta prevalenza di Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo (676 ADR, 23,6%), seguite da Patologie Gastrointestinali (467 ADR, 16,3%), da Patologie del Sistema Nervoso (318 ADR, 11,1%) e da Patologie sistemiche e Condizioni relative alla Sede di Somministrazione (312 ADR, 10,9%) (**Tabella 3**).

Tabella 3 ADR distribuite in base alla SOC, relativamente alle 10 SOC più riportate, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

SOC	ADR N	ADR %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	676	23,6%
Patologie gastrointestinali	467	16,3%
Patologie del Sistema Nervoso	318	11,1%
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	312	10,9%
Disturbi psichiatrici	242	8,4%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	152	5,3%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	115	4,0%
Disturbi del sistema immunitario	93	3,2%
Patologie vascolari	90	3,1%
Patologie dell'occhio	65	2,3%

Farmaco

L'ultimo focus è stato l'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa da un punto di vista farmacologico. Dalla classificazione dei principi attivi (PA) sospettati di aver causato l'ADR, in base alla classificazione ATC (*Anatomical Chemical Therapeutic*), il PA maggiormente segnalato appartiene alla classe N-Farmaci del Sistema Nervoso (359 ADR; 27%) seguito da PA appartenenti alle classi J-Farmaci Antimicrobici per uso sistemico (300 ADR; 22%) e B-Farmaci del sangue e sistema emopoietico (179 ADR; 13%) (**Tabella 4**).

Tabella 4 Distribuzione dei principi attivi sospetti secondo il primo livello ATC, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Primo Livello di ATC	Principi attivi sospetti N	Principi attivi sospetti %
N (Sistema nervoso centrale)	359	26,8%
J (Antimicrobici generali per uso sistemico)	300	22,4%
B (Sangue ed organi emopoietici)	179	13,3%
M (Sistema muscolo-scheletrico)	154	11,5%
C (Sistema cardiovascolare)	119	8,9%
A (Apparato gastrointestinale e metabolismo)	79	5,9%
R (Sistema respiratorio)	39	2,9%
L (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori)	25	1,9%
H (Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali)	24	1,8%
G (Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali)	21	1,6%
V (Vari)	19	1,4%
S (Organi di senso)	12	0,9%
D (Dermatologici)	9	0,7%
P (Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti)	2	0,1%

Classificando i farmaci segnalati come sospetti seguendo il sesto livello della classificazione ATC, che identifica il PA, quello maggiormente segnalato è stata amoxicillina triidrato/potassio clavulanato (124 ADR; 9,2%), seguita da warfarin sodico (91 ADR; 6,7%) e ketoprofene sale di lisina (42 ADR; 3,1%) (**Tabella 5**).

Tabella 5 Numerosità dei 20 principi attivi più segnalati come sospetti, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Principio Attivo	Principi attivi sospetti N	Principi attivi sospetti %
Amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	124	9,2%
Warfarin Sodico	91	6,7%
Ketoprofene sale di lisina	42	3,1%
Amoxicillina triidrato	37	2,7%
Ibuprofene	33	2,4%
Tramadol cloridrato	25	1,8%
Paracetamolo/codeina fosfato	24	1,8%
Paracetamolo	24	1,8%
Lorazepam	19	1,4%
Trazodone cloridrato	18	1,3%
Acido acetilsalicilico	17	1,3%
Claritromicina	17	1,3%
Apixaban	15	1,1%
Diclofenac sodico	14	1,0%

Continua >>>

Principio Attivo	Principi attivi sospetti N	Principi attivi sospetti %
Clonazepam	13	1,0%
Levofloxacina emiidrato	13	1,0%
Ramipril	12	0,9%
Tapentadolo cloridrato	12	0,9%
lomeprolo	12	0,9%
Alprazolam	12	0,9%

Dalla **Tabella 6**, relativa alla gravità delle reazioni scatenate dai singoli PA, emerge che sia l'associazione amoxicillina triidrato/potassio clavulanato che warfarin sodico sono quelli più frequentemente segnalati nelle ADR definite gravi.

Tabella 6 Prevalenza di ADR gravi tra i principi attivi più segnalati come sospetti, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Principio Attivo	ADR gravi %
Amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	9,1%
Warfarin sodico	6,0%
Amoxicillina triidrato	2,8%
Ketoprofene sale di lisina	2,6%
Ibuprofene	2,3%
Lorazepam	2,0%
Paracetamolo	1,8%
Tramadolo cloridrato	1,7%
Trazodone cloridrato	1,6%
Acido acetilsalicilico	1,4%

Conclusioni

Molte reazioni avverse da farmaci non vengono identificate fino a quando il paziente non si reca dal medico; spesso il primo contatto tra medico e paziente avviene nel reparto di Pronto Soccorso.

Uno degli obiettivi di questo progetto era aumentare la sensibilità degli operatori sanitari nei confronti della segnalazione. L'incremento delle segnalazioni raccolte evidenziato dal confronto dei dati del 2012 con il 2017 non è solo correlato all'aumento delle Aziende partecipanti, perché dividendo le segnalazioni per azienda partecipante emerge che nel 2012 una singola azienda segnalava in media circa 65 ADR mentre nel 2017 le segnalazioni per azienda risultano circa 100.

Il PS si è confermato un osservatorio privilegiato per le ADR/ADE e i progetti di Farmacovigilanza Attiva possono valorizzare questa peculiarità.

Studi come questo possono aiutare a capire l'impatto che le ADR hanno sulla popolazione individuando, mediante l'analisi dei dati, quali potrebbero essere le strategie migliori da mettere in atto per contribuire a minimizzare i rischi relativi ai medicinali maggiormente coinvolti e il tipo di segnalazioni più frequenti.

Tutto ciò permetterebbe di acquisire una maggior coscienza sul reale impatto delle reazioni avverse da farmaci nella popolazione.

Bibliografia

- [1] World Health Organization, Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. Available at <http://www.who-umc.org>
- [2] Prince B, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm.* 1992; 49: 1696-700.
- [3] Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Amer J Hosp Pharm.* 1993; 50: 712-4.
- [4] Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf.* 2012; 35: 69-781.
- [5] Ahern F, Sahn LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emerg Med J.* 2014; 31: 24-9.
- [6] Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, et al. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf.* 2013; 36: 1159-68.