



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2010-2011

Farmacovigilanza: le cause della sotto-segnalazione nella fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Barbara Croesi, Ester Guarnone, Monica Calvi

S.C. Farmacia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance
ADRs
Spontaneous reporting
Under reporting
Questionnaire

Abstract

Contest: The Foundation IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia is a complex structure. In the last few years, the culture of Pharmacovigilance (PhV) has been growing driven by dedicated training courses and by projects of active PhV (since 2009). Despite the overall number of spontaneously reports of adverse drug reactions (ADRs) has increased, it is still too low.

Objectives: To assess the causes of under-reporting in the Foundation IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia and to suggest possible solutions to enhance the culture of PhV and to increase the number of reports.

Methods: We administered by e-mail an anonymous ad hoc questionnaire to physicians, post-graduated students, nurses, and obstetricians. Each health care provider anonymously sent the completed questionnaire to the S.C. Pharmacy of the Foundation. The questionnaire was divided into three sections:

- issues related to cultural background;
- issues related to identification and reporting of ADRs;
- issues related to organizational set-up of our PhV system.

The information was recorded and analyzed using the Microsoft Excel worksheet (Microsoft Office 2007).

Results: Overall 281 questionnaires were returned, including 54 by physicians, 13 by post-graduated students, 206 by nurses, and 8 by obstetricians. Only a small percentage of physicians (9.3%) and nurses (13.1%) attended courses organized by the S.C. Pharmacy, but with a high level of satisfaction. All responders revealed a positive opinion on PhV usefulness. 75.5% of physicians perceived it as a part of the standard medical practice in defining the risk/benefits profile of a drug. Almost half of respondents met several obstacles in reporting ADRs; moreover, many of them, especially nurses, were unaware of the services, offered by Responsible of PhV, supporting ADR reporting (only 4.4% of nurses have contacted him and used PhV services). On the other hand, physicians seemed to be more familiar with this figure, but only 26.0% of them have used his services. 37.7% of physicians and 22.8% of nurses have used with satisfaction the information provided by the website dedicated to PhV. Almost all (75.0%) the obstetricians reported to know the website and to appreciate it.

Conclusions: Analysis of the results shows that, although we have achieved good levels of diffusion of pharmacovigilance culture, further actions are warranted to consolidate and improve the actual condition. It will be necessary to implement short training courses in each hospital department, to improve the information exchange and feedback, and to further involve care providers in PhV system, improving their professionalism.

Introduzione

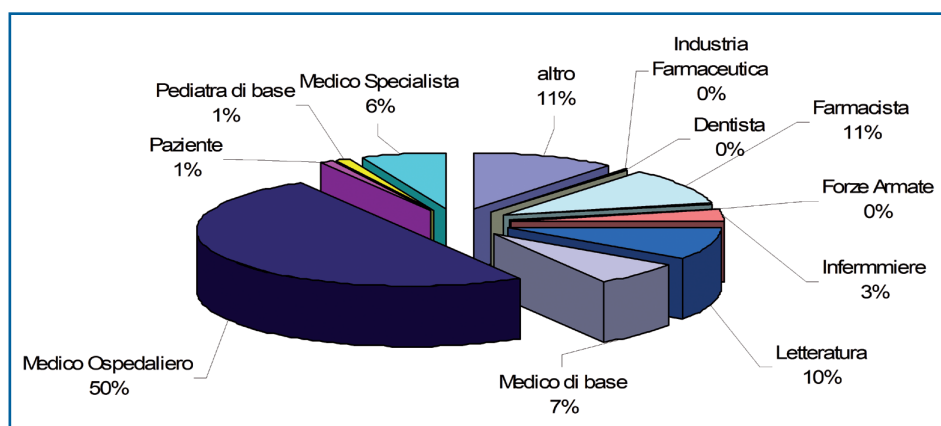
La Farmacovigilanza (FV) è definita dall'organizzazione mondiale della sanità (WHO) come la scienza e le attività concernenti l'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi o di qualunque altro problema relativo all'uso dei farmaci [1].

Da AIFA, la FV 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 beneficio/rischio 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.

Un'attenta 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, sia esso un farmaco o un vaccino, non sono mai esaustive al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, poichè l'esposizione dei pazienti al medicinale negli studi clinici è numericamente limitata, coinvolge solo soggetti qualitativamente selezionati e non tutte le categorie di potenziali utenti. È inoltre importante sottolineare che la FV, riconosciuto come rilevante il suo contributo in materia di salute pubblica, può avere ed ha anche un impatto positivo sul contenimento dei costi sanitari. Infatti, conoscere le possibili reazioni avverse ai farmaci e le possibili interazioni in condizioni di politerapia è essenziale per prevenirle e/o trattarle tempestivamente e correttamente, nonché per promuovere l'uso sicuro ed appropriato dei farmaci.

I dati sulla sicurezza dei farmaci sono derivati da fonti diverse (segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, i rapporti presentati dalle case farmaceutiche), il più importante dei quali è rappresentato dalla segnalazione spontanea delle reazioni avverse che coinvolge operatori sanitari e cittadini. In Italia, le segnalazioni di sospette ADR sono inviate al Responsabile di Farmacovigilanza locale (RLF) di competenza delle strutture sanitarie, di cui è fornito l'elenco all'interno del sito internet AIFA - Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il valore aggiunto della RNF si concretizza nel collegamento operativo con la rete europea, il database "Eudra-vigilance", che raccoglie i dati relativi alle ADR segnalate a livello di ogni nazione europea. 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 (ritiro dal commercio del farmaco, *black box*, *warning letter*, ecc.). Pertanto, lo scopo principale della segnalazione di una reazione avversa non è solo monitorare il farmaco sotto l'aspetto della sicurezza d'uso in terapia, ma anche

Figura 1
Segnalazioni di ADR
per fonte inserite
in RNF nel 2011 in Italia
(N=23.734)
(dati estratti da RNF - AIFA)



“imparare” e “condividere” tutte le informazioni raccolte in materia, 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, tra l'altro, programmi di FV attiva e studi clinici finalizzati alla caratterizzazione del profilo di sicurezza dei farmaci nella pratica medica reale.

Dati relativi alla sicurezza dei farmaci possono essere raccolti da fonti diverse (**Figura 1**): segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi clinici, letteratura scientifica, rapporti presentati da società farmaceutiche, medici (medici ospedalieri: 50%), infermieri, farmacisti, ecc.

La mancata segnalazione di ADR

Una volta inserita in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), la segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco viene associata al Responsabile di FV della struttura/ospedale nel quale la segnalazione di ADR è stata fatta ed inserita in RNF; in questo modo, pertanto, è possibile monitorare l'attività dei RLF in termini di numero di segnalazioni effettuate.

Nel periodo compreso tra il 2004 e il 2008 un certo numero di RLF non ha mai inserito alcuna segnalazione nella RNF; in particolare, nei 5 anni considerati l'8% (n=29) dei RLF non ha inserito alcuna segnalazione, mentre nel 2008 questa percentuale corrisponde al 17,5% (n=65) [3].

La scarsa propensione dei medici italiani a segnalare le reazioni avverse da farmaci, 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 rivolta agli operatori sanitari, 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, forse anche perché non del tutto certo della rilevanza del suo contributo.

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR 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 [5] aveva identificato alcune motivazioni personali potenzialmente implicate nella decisione di non segnalare un'ADR. Egli definì quelle motivazioni come i 'sette peccati mortali' dei medici (**Tabella 1**). 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 da parte dei medici nei confronti dei sistemi di segnalazione come fattore fondamentale nel determinare l'efficienza dei sistemi medesimi. 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

Tabella 1 I “sette peccati mortali” dei medici secondo William Inman, come causa di sottosegnalazione delle ADR (vengono riportati i termini inglesi, in quanto alcuni dei corrispondenti vocaboli italiani possono avere significati non completamente coincidenti)

COMPLACENCY	L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci 'sicuri'
FEAR	Timore di essere coinvolti il cause legali
GUILT	Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto
AMBITION	Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale
IGNORANCE	Ignoranza delle procedure per la segnalazione
DIFFIDENCE	Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati
LETHARGY	Un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.

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.

Sono state poi identificate, in particolare in Italia, le carenze operative che possono contribuire alla sotto-segnalazione, tra cui la difficoltà di interpretazione del modulo di segnalazione, la difficoltà nel procurarsi il modulo stesso, la scarsa conoscenza delle regole e delle procedure per la segnalazione, la mancanza di tempo, ecc.

Ma perché il medico possa inviare una segnalazione di ADR è necessario che egli ponga una diagnosi in questa direzione e che tenga conto della possibilità che la situazione che si trova ad affrontare sia una patologia iatrogena. La diagnosi di ADR richiede un approccio diagnostico completo e dettagliato; in questo contesto il continuo aggiornamento è di fondamentale importanza, dal momento che il successo di una corretta diagnosi differenziale è strettamente legato alla conoscenza della farmacologia e delle ultime informazioni sui farmaci in commercio, peraltro entrambe in continua evoluzione. Purtroppo, gli operatori sanitari non sempre hanno accesso ad adeguati strumenti di informazione e discussione che permettano una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed una prescrizione più attenta ed appropriata.

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. Solo recentemente la FV è stata inclusa nei piani di studio dei farmacisti.

La realtà della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Durante gli anni 2005-2011 la segnalazione di reazioni avverse da farmaco inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalla Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo è aumentata in modo significativo sia per l'impulso fornito dai progetti di FV attiva che hanno preso avvio nel giugno 2009, sia grazie all'impegno della Struttura Complessa (S.C.) Farmacia nella promozione di eventi formativi volti ad accrescere la cultura del FV e nella costruzione all'interno di un sito web intranet della Fondazione di uno spazio dedicato ricco di informazioni ed approfondimenti sulla FV dell'ospedale intranet (**Figura 2**).

A partire dal 2009, sono stati organizzati dal Responsabile di Farmacovigilanza della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo alcuni brevi incontri formativi con diversi dipartimenti dell'ospedale ed annualmente un evento di formativo accreditato (ECM) durante il quale sono state prese in considerazione non solo le tematiche strettamente inerenti la diagnosi di ADR e la farmacologia clinica correlata alle reazioni avverse da farmaci, ma anche quelle relative alla compilazione ed all'invio del modulo di segnalazione ministeriale.

Questo approccio ha dato buoni risultati, anche se nel corso dell'anno 2011 è emerso un punto debole del sistema attualmente in vigore: l'interruzione dei finanziamenti ai progetti di FV attiva e la conseguente mancanza di operatori sanitari dedicati ha portato

Figura 2
ADR segnalate nella
Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, 2005-2011.
(dati estratti da RNF - AIFA)

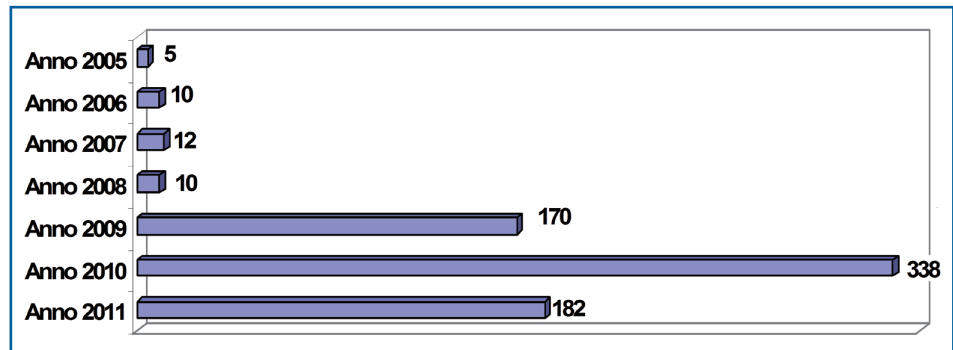


Figura 3
Segnalazioni ADR
della Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
per progetto - Anno 2011.
(dati estratti dai database
dei progetti di FV attiva
e da RNF - AIFA)

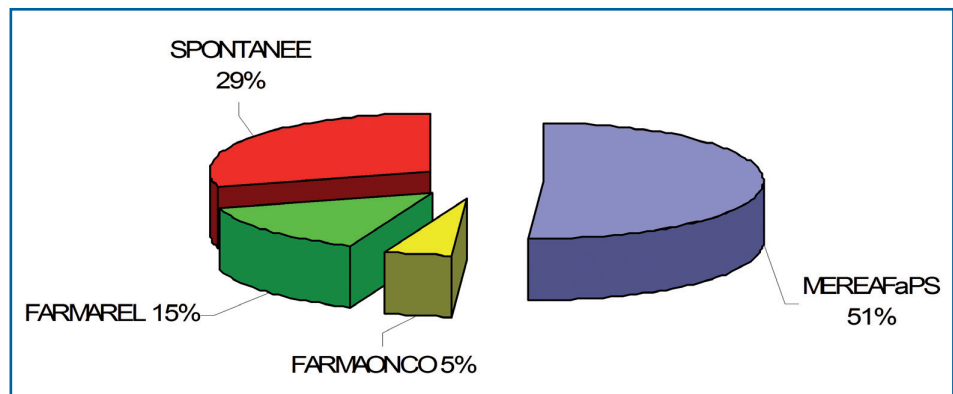
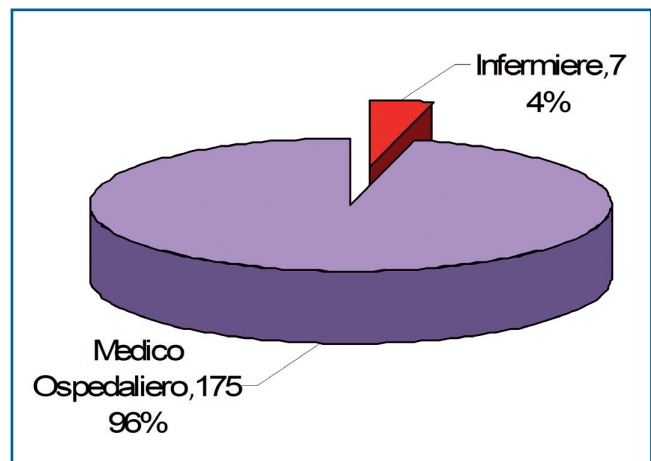


Figura 4
Segnalazioni ADR
nella Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
per fonte - Anno 2011
(dati estratti da RNF -
AIFA)



ad un netto calo del numero di segnalazioni di ADR (da 338 per l'anno 2010 a 182 nell'anno 2011) (**Figura 2**). Così, anche se il numero di segnalazioni è notevolmente aumentato rispetto all'anno 2005, nonostante gli sforzi fatti, la maggior parte delle reazioni avverse segnalate proviene ancora da progetti di FV attiva (71%) ed è firmato in quasi tutti i casi da medici, solo raramente dagli infermieri (**Figure 3 e 4**).

Ciò posto, è quindi sembrato importante ed irrinunciabile capire in tempo che tipo di problemi potevano essere all'origine di questi risultati. Per tali ragioni ci siamo interrogati sulle cause della sotto-segnalazione e abbiamo cercato di comprenderne i principali motivi in Italia, così da poter "costruire" un questionario da sottoporre al personale sanitario che mettesse in evidenza i problemi relativi alla sotto-segnalazione nella Fondazione.

Scopo

Lo scopo del progetto di tesi era quello di evidenziare, mediante un questionario somministrato al personale sanitario della Fondazione, i difetti del sistema di FV in atto

presso la Fondazione stessa, al fine di identificare le aree di azione e di promuovere interventi correttivi mirati.

Abbiamo voluto verificare in dettaglio:

1. la presenza di lacune culturali;
2. l'interesse per la FV ed efficacia dei corsi di formazione effettuati;
3. la presenza di problemi organizzativi e gestionali e una possibile inefficacia dei principali provvedimenti messi in atto per trasmettere al meglio le informazioni in materia di FV.

Materiali e metodi

Il questionario è stato progettato sulla base di precedenti esperienze che è stato possibile trovare in letteratura [6-9] ed in risposta alle questioni sollevate durante l'anno 2011 sul rilevamento di ADR, allo scopo di ottenere informazioni sul background culturale degli operatori sanitari, sulle loro conoscenze in materia di sistema di segnalazione delle ADR, nonché sull'atteggiamento e le abitudini di segnalazione di ADR, con attenzione ai fattori che ne hanno incoraggiato e scoraggiato il *reporting*.

Abbiamo scelto di non chiedere l'identità né il reparto di provenienza agli intervistati, per non creare in qualcuno il timore di essere riconosciuto e non scoraggiarlo a rispondere sinceramente.

Per queste ragioni il questionario, che si compone di 11 domande, è completamente anonimo e le informazioni, così ottenute, sono affidabili.

Il questionario è suddiviso in tre sezioni:

1. aspetti relativi al background culturale (4 domande),
2. fattori connessi alla natura delle ADR e alle loro modalità di presentazione (3 domande),
3. aspetti organizzativi e gestionali propri del sistema di Farmacovigilanza (4 domande).

Tutte le domande sono a risposta chiusa e non è stato permesso assegnare più di una risposta per ogni domanda (Allegato A); non abbiamo pertanto tenuto conto delle risposte multiple.

Il questionario è stato pre-testato in collaborazione con alcuni medici ed infermieri, così da poter somministrare via e-mail la versione, opportunamente modificata, alla popolazione target composta da medici, studenti specializzandi, infermieri e ostetriche della Fondazione, a cui è stato chiesto di restituirlo entro due settimane via fax o in busta chiusa. Il questionario è stato inviato via e-mail insieme ad una lettera esplicativa.

Le informazioni sono state registrate e analizzate utilizzando il foglio di lavoro di Microsoft Excel (Microsoft Office 2007).

Risultati e discussione

Il questionario è stato somministrato a tutta la popolazione dei medici, studenti specializzandi, infermieri e ostetriche della Fondazione. Un totale di 281 (16,4%) questionari sono stati restituiti, tra cui n 54 (10,8%) questionari da parte dei medici, n 13 (6,5%) questionari dagli studenti specializzandi, n 206 (19,3%) questionari da parte degli infermieri e n 8 (18,6%) questionari dagli ostetrici (**Tabella 2**).

La sezione A è stata pensata per investigare i temi relativi al background culturale degli intervistati (**Tabella 3**) e include quattro domande, di cui la prima rivolta ad individuare la professione degli intervistati. Le restanti tre domande avevano lo scopo

Tabella 2 Percentuali di intervistati per professione (fonte: Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo).

Professione	N. Questionari inviati	N. Questionari ritornati	% di rispondenti
Ostetrica	43	8	18,6
Infermiere	1069	206	19,3
Medico	499	54	10,8
Studente Specializzando	200	13	6,5

Tabella 3 Sezione A - Aspetti relativi al background culturale.

	Medico (N. 54)	Studente specializzando (N. 13)	Infermiere (N. 206)	Ostetrica (N. 8)
DOMANDA N. 2 - Hai partecipato a corsi di formazione ECM in Farmacovigilanza, esterni alla Fondazione Policlinico San Matteo, negli anni 2010-2011?				
A. Sì, ho partecipato ad almeno un corso	7,4% (4)	0,0% (0)	7,8% (16)	87,5% (7)
B. Sì, ho partecipato a 2 o più corsi	0,0% (0)	0,0% (0)	4,4% (9)	0,0% (0)
C. no, non ho partecipato a nessun corso	90,7% (49)	100,0% (13)	87,9% (181)	12,5% (1)
DOMANDA N. 3 - Hai partecipato ad un corso di formazione ECM in Farmacovigilanza della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, negli anni 2010-2011?				
A. Sì, ho partecipato e l'ho trovato interessante ed utile	9,3% (5)	0,0% (0)	13,1% (27)	0,0% (0)
B. Sì, ho partecipato, ma non l'ho trovato interessante né utile	1,9% (1)	0,0% (0)	1,9% (4)	0,0% (0)
C. no, non ho partecipato	88,9% (48)	100,0% (13)	84,5% (174)	100,0% (8)

di valutare la preparazione in materia di FV delle diverse categorie professionali degli intervistati; in merito alla frequenza di corsi di formazione in FV (domande n. 2 e n. 3) ci siamo limitati agli ultimi due anni, perché è in questo periodo (2010) che sono stati organizzati i primi corsi. Abbiamo infatti ritenuto interessante verificare la correlazione tra frequenza e livello di preparazione, ma soprattutto abbiamo voluto confrontare l'interesse suscitato da altri corsi (organizzati al di fuori della Fondazione) e la conseguente formazione rispetto ai risultati ottenuti con i nostri corsi.

Come mostrato dalla **Tabella 3**, la maggior parte degli intervistati non ha frequentato alcun corso di formazione in FV, fatta eccezione per la categoria delle ostetriche che hanno partecipato (7 su 8) a corsi di formazione organizzati al di fuori della Fondazione. Alcuni medici (9,3%) ed infermieri (13,1%) hanno, invece, preso parte ai corsi organizzati dalla S.C. Farmacia all'interno della Fondazione e si sono dichiarati soddisfatti. È stato deludente verificare che gli studenti specializzandi intervistati non hanno seguito alcun corso, sebbene tutti ritengano che sia utile partecipare ed organizzare brevi incontri formativi in ogni reparto. Negli anni 2010 e 2011, sono stati organizzati due eventi formativi accreditati come corsi ECM e diversi brevi briefing nei reparti che più necessitavano di aggiornamento, per tipo di assistenza, basso numero di reporting, o perché aderenti ad un progetto di FV attiva (es. Pronto Soccorso o medicina generale, ecc)

La sezione B esplora i fattori connessi alla natura delle ADR e alle loro modalità di presentazione (**Tabella 4**). Rispondendo alla prima domanda gli intervistati rivelano una buona e positiva opinione della FV, che è percepita dal 75,5% dei medici come parte della normale pratica medica al fine di ridefinire il profilo rischio/beneficio del farmaco. Sorprendente il dato emergente dalla risposta delle ostetriche, le quali hanno seguito corsi di formazione in FV (al di fuori della Fondazione), ma percepiscono comunque la FV come un insieme di procedure burocratiche. Questo sembra suggerire che i corsi di formazione frequentati abbiano fallito la loro missione. In ogni caso, il 69,2% degli infermieri ritiene che la FV sia una fase importante dello sviluppo di un farmaco, fondamentale per definirne il profilo di sicurezza, così come il 22,6% dei medici.

Al di là di ogni possibile supposizione, abbiamo voluto capire come viene vissuto dagli operatori sanitari intervistati il dovere di segnalare le ADR e se lo considerino un'azione corretta ed utile. Circa la domanda n.1 è bene precisare che le risposte B e C non sono in conflitto, ma abbiamo richiesto di scegliere comunque una sola risposta al fine di mettere in evidenza e riconoscere una diversa percezione della FV nonché l'aspetto prevalente per l'intervistato, in modo da comprendere meglio come impostare i futuri corsi di formazione. Sulla base di questa precisazione è evidente che nell'analisi di questa sezione si dovrebbe mettere insieme i risultati delle risposte B. e C. nel momento in cui si desidera guardare a queste in modo più in generale; il dato complessivo è positivo ed evidenzia il buon lavoro fatto nei corsi di formazione e nei brevi incontri formativi di reparto.

Per comprendere se fosse chiaro agli operatori sanitari cosa segnalare come ADR, abbiamo formulato un apposito quesito (domanda n. 2) che richiedeva di scegliere tra tre opzioni (una sola corretta): la maggior parte di loro ha risposto correttamente, specialmente infermieri (56,3%) e studenti specializzandi (86,6%); nessuno ha rispo-

Tabella 4 Sezione B - Fattori connessi alla natura delle ADR e alle loro modalità di presentazione.

	Medico (N.54)	Studente specializzando (N. 13)	Infermiere (N. 206)	Ostetrica (N. 8)
DOMANDA N. 1 - Secondo Te la FV è:				
A. Costituita da un insieme di adempimenti burocratici che prevedono la compilazione di alcuni moduli relativi a possibili effetti indesiderati correlati all'assunzione di farmaci	3,8% (2)	0,0% (0)	34,0% (70)	62,5% (5)
B. Una importante fase dello sviluppo del farmaco fondamentale per la definizione del suo profilo di sicurezza	22,6% (12)	69,2% (9)	49,5% (102)	37,5% (3)
C. Una parte della normale attività medica volta a ridefinire il profilo rischio beneficio del farmaco	75,5% (40)	30,8% (4)	16,0% (33)	0,0% (0)
DOMANDA N. 2 - Devi segnalare:				
A. Tutte le ADRs	41,5% (22)	15,4% (2)	35,0% (72)	50,0% (4)
B. Solo le reazioni avverse gravi e inattese	7,5% (4)	0,0% (0)	7,8% (16)	0,0% (0)
C. Le sospette reazioni avverse gravi o inattese di farmaci di cui vengo a conoscenza nell'ambito della mia attività e tutte le reazioni avverse gravi o non, attese o non, per tutti i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (vaccini, farmaci di nuova immissione in commercio da due anni, farmaci con nuove indicazioni terapeutiche da due anni)	52,8% (28)	84,6% (11)	56,3% (116)	50,0% (4)
D. Non ho l'obbligo di segnalare alcuna reazione avversa a farmaco	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
DOMANDA N. 3 - Personalmente non ritieni sia necessario/utile segnalare reazioni avverse:				
A. Di scarsa rilevanza clinica o non gravi	28,3% (15)	7,7% (1)	12,1% (25)	0,0% (0)
B. Per le quali sussista incertezza sul rapporto causale con l'assunzione di un farmaco;	28,3% (15)	53,8% (7)	37,9% (78)	75,0% (6)
C. Che siano già note in quanto descritte in precedenza	43,4% (23)	38,5% (5)	48,1% (99)	25,0% (2)

sto che non c'è obbligo di segnalare le reazioni avverse, rivelando come il dovere di segnalare sia noto ai più.

Dalla terza domanda emergono alcuni dati significativi sul concetto di "sospetto"; infatti una (buona) parte degli intervistati ritiene di dover segnalare solo le ADR per le quali è certo il rapporto di causa/effetto con l'assunzione del farmaco: questa è una delle più forti resistenze culturali tra quelle incontrate nella nostra esperienza.

La sezione C (**Tabella 5**) è dedicata agli aspetti organizzativi e gestionali propri del sistema di Farmacovigilanza. L'obiettivo di questa sezione è mettere in evidenza i principali problemi che ostacolano la segnalazione. Significative da questo punto di vista le risposte alla prima domanda da cui emerge che quasi la metà degli intervistati ha dovuto superare diversi ostacoli, anche quando aveva già deciso di segnalare una ADR. In questo caso abbiamo potuto verificare la veridicità di alcune ipotesi formulate da William Inman; come emerge dalle percentuali riportate in **tabella 5**, molte segnalazioni non raggiungono il responsabile di FV in quanto il personale dichiara di non avere tempo a sufficienza (o non ritiene la segnalazione prioritaria rispetto ad altre attività?) per compilare il modulo di segnalazione (**Tabella 1**).

La S.C. Farmacia, nella persona del Responsabile di FV ed i suoi collaboratori, ha investito tempo ed energie per consolidare i rapporti ed il dialogo con i singoli reparti e creare un clima di collaborazione reciproca, per queste ragioni abbiamo voluto verificare che ognuno sia stato raggiunto dalle informazioni e dai servizi offerti.

Dall'analisi dei dati risulta che molti, specialmente tra gli infermieri, non sono a conoscenza dei servizi di sostegno alla segnalazione delle ADR offerti dal Responsabile della FV, e per questo motivo non li hanno mai usati. Invece, i medici sembrano avere più familiarità con il Responsabile di FV, sebbene solo il 26% di loro abbia utilizzato i servizi offerti; non va meglio se guardiamo agli infermieri che solo per il 4,4% hanno contattato e utilizzato i servizi di FV.

Un'altra importante iniziativa, per promuovere la cultura della Farmacovigilanza e per fornire un accesso semplice ed immediato a informazioni di qualità, è stata quella di creare ed implementare la sezione dedicata alla FV all'interno del sito intranet della S.C. Farmacia. La percentuale degli operatori che conoscono ed utilizzano il sito web non è così alta come speravamo, ma è comunque buona, perché il 37,7% dei medici e il 22,8% degli infermieri hanno utilizzato le informazioni fornite dal sito web con soddisfazione. Quasi tutte le ostetriche conoscono il sito e lo apprezzano (75%).

Tabella 5 Sezione C - aspetti organizzativi e gestionali propri del sistema di farmacovigilanza.

	Medico (N. 54)	Studente specializzando (N. 13)	Infermiere (N. 206)	Ostetrica (N. 8)
DOMANDA N. 1 - Talvolta pur volendo segnalare una sospetta reazione avversa a farmaco sei in difficoltà perché:				
A. Non so dove trovare il modulo per la segnalazione	9,4% (5)	30,8% (4)	17,5% (36)	0,0% (0)
B. Non sono certo di come compilare il modulo di segnalazione	18,9% (10)	0,0% (0)	20,9% (43)	37,5% (3)
C. Non so a chi inviare il modulo di segnalazione	1,9% (1)	0,0% (0)	3,9% (8)	12,5% (1)
D. Non ho tempo a sufficienza per compilare il modulo di segnalazione	13,2% (7)	38,5% (5)	8,3% (17)	25,0% (2)
E. Nessuna delle precedenti	54,7% (29)	30,8% (4)	41,3% (85)	25,0% (2)
DOMANDA N. 2 - Sei a conoscenza che all'interno della Fondazione Policlinico San Matteo è presente un Responsabile di Farmacovigilanza:				
A. Sì, ne conosco il nome e/o la struttura di appartenenza	58,5% (31)	7,7% (1)	30,1% (62)	12,5% (1)
B. No, non ne sono a conoscenza	11,3% (6)	23,1% (3)	19,4% (40)	0,0% (0)
C. Sì, ma non ne conosco il nome e/o la S.C. di appartenenza	30,2% (16)	69,2% (9)	50,5% (104)	87,5% (7)
DOMANDA N. 3 - Sei al corrente dell'attività di informazione e di supporto alla compilazione del modulo di segnalazione offerti dal Responsabile di Farmacovigilanza?				
A. No	32,1% (17)	61,5% (8)	50,5% (104)	25,0% (2)
B. Sì, ma non ho mai contattato il Responsabile di Farmacovigilanza per usufruirne	41,5% (22)	38,5% (5)	45,1% (93)	75,0% (6)
C. Sì e ne ho usufruito	26,4% (14)	0,0% (0)	4,4% (9)	0,0% (0)
DOMANDA N. 4 - Sei a conoscenza che sulla rete intranet alla voce "Farmacia" è presente una sezione dedicata alla Farmacovigilanza?				
A. No	17,0% (9)	92,3% (12)	32,5% (67)	12,5% (1)
B. Sì, ma non l'ho mai visitato	45,3% (24)	7,7% (1)	43,2% (89)	12,5% (1)
C. Sì, l'ho visitato per aver maggior informazioni in materia e l'ho trovato utile	37,7% (20)	0,0% (0)	22,8% (47)	75,0% (6)
D. Sì, l'ho visitato per aver maggior informazioni in materia e non è stato utile	0,0% (0)	0,0% (0)	0,5% (1)	0,0% (0)

Conclusioni

Affinchè i medici segnalino sospette reazioni avverse a farmaco propriamente e con continuità, è necessario che essi tengano sempre in considerazione nel processo diagnostico, tra le altre, anche la causa iatrogena; ciò richiede un processo di diagnosi differenziale accurata e completa. A questo scopo è fondamentale un aggiornamento professionale continuo, dal momento che tale attività è strettamente legata all'adeguata conoscenza della farmacologia e delle informazioni relative ai farmaci in commercio che sono in continua evoluzione. Gli operatori sanitari non sempre hanno accesso ad adeguati strumenti di informazione e discussione che permettano una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio e una prescrizione più attenta ed appropriata. La capacità di interagire con colleghi ed esperti in farmacologia clinica e l'aumentata sensibilità ai temi di farmacovigilanza (FV) incrementano l'attenzione di medico e farmacista di fronte a queste problematiche in generale e per ciò che concerne un più razionale uso dei farmaci.

Nel nostro paese, la causa più importante di *under-reporting* è certamente da attribuire ad 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. Solo recentemente questa materia è stata inclusa nei piani di studio dei farmacisti.

Il principio su cui l'insegnamento della FV dovrebbe basarsi è il riconoscimento della malattia iatrogena come patologia che ha socialmente la stessa importanza di altre ben più note e altrettanto rilevanti quali ipertensione, diabete, obesità, epilessia, ecc. Come tutte le altre patologie essa richiede una diagnosi clinica differenziale. Per identificare la patologia iatrogena si rende quindi necessario un approccio fisio-patologico e clinico che coinvolga non solo il farmacologo, il cui compito sarà quello di illustrare i farmaci e i meccanismi che possono scatenare le reazioni avverse, ma anche il clinico

medico, che sarà chiamato ad insegnare le metodologie per diagnosticare una reazione avversa da farmaco, indicando anche l'eventuale terapia per curarla.

Considerazioni analoghe valgono anche per la formazione post-laurea e le scuole di specializzazione, dove gli aspetti culturali dovrebbero essere integrati con quelli operativi.

Per tutte queste ragioni abbiamo ritenuto importante tentare di modificare le abitudini e il modo di pensare alla FV sfruttando al nostro meglio gli strumenti forniti dai progetti di FV attiva, che sono certamente una risorsa preziosa, ma non inesauribile. Ed ancora abbiamo tentato di trovare le corrette modalità d'azione e raggiungere il maggior numero di operatori sanitari con il nostro messaggio. I corsi di formazione, la creazione del sito dedicato al FV, il supporto offerto per la compilazione del modulo e le informazioni relative alla farmacologia sembrano dare buoni risultati, ma siamo consapevoli che ancora molto può esser fatto.

Sulla base di queste premesse, si comprende bene come la responsabilità del singolo medico o infermiere, ecc. che non segnala sia in realtà limitata. Ciò è tanto più vero se si considera la spesso totale mancanza di una informazione di ritorno al segnalatore, che possa consentire una interazione (ovvero uno scambio bidirezionale delle informazioni) tra chi segnala e l'organo preposto a ricevere questa segnalazione (servizio di Farmacovigilanza dell'ASL, Ospedale, etc.). Ciò fa sì che il medico o l'infermiere, una volta inviata la scheda di segnalazione, non riceva alcun tipo di risposta o di informazione di ritorno. Occorrerà una forte motivazione perché questi operatori sanitari continuino a inviare le loro segnalazioni di ADR mantenendo in vita un rapporto pressoché unidirezionale, con tutte le limitazioni che ciò necessariamente comporta.

Questa potrebbe essere la base da cui partire per migliorare la situazione nella Fondazione Policlinico San Matteo. Continuerà pertanto il nostro cammino in questa direzione, a sostegno di medici ed altri operatori sanitari in ogni passo che li coinvolga nella FV; impegno che ad oggi sembra dare buoni risultati.

Dall'analisi del questionario abbiamo inoltre appreso che sarà utile organizzare più di un corso di formazione all'anno che coinvolga una rappresentanza di tutti gli operatori sanitari operanti nella Fondazione, ma anche brevi briefing per ogni reparto, ciascuno progettato per soddisfare le esigenze delle professioni che lavorano in ciascuna realtà dipartimentale. Se non ci muovessimo in questa direzione, perderemmo un'occasione di confronto ed arricchimento culturale reciproco con il segnalatore e l'opportunità di educare e di aumentare la consapevolezza e la sensibilità dei medici e degli operatori sanitari in generale di fronte ai problemi di Farmacovigilanza e verso l'uso più razionale ed appropriato dei farmaci.

Prospettive future

Nel corso degli anni la S.C. Farmacia ha attuato diverse strategie per migliorare la comunicazione e la diffusione della cultura della FV tra gli operatori sanitari nella Fondazione. Abbiamo organizzato corsi annuali di formazione accreditati per la Fondazione e brevi incontri in ogni reparto ospedaliero. Abbiamo anche costruito un sito web all'interno dell'area intranet dedicata alla FV, dove si possono trovare informazioni su come compilare e presentare al Responsabile del FV il modulo di segnalazione ministeriale. All'interno del sito web sono inoltre presenti tutte le comunicazioni relative alla FV (già inviate via e-mail agli operatori sanitari), le relazioni annuali di FV della Fondazione, molti link a siti affidabili e pubblicazioni relative alla FV. Inoltre, il sito contiene tutte le informazioni per contattare il Responsabile del FV, al fine di chiedere aiuto o supporto per la compilazione del modulo di segnalazione ministeriale. In caso di necessità, infatti, il Responsabile della FV invia un farmacista preparato in materia direttamente al reparto in qualità di consulente.

Il Responsabile della FV, sulla base dei risultati ottenuti dal questionario, ha discusso con la Direzione della Fondazione le strategie future per migliorare la situazione in materia di FV ed insieme hanno deciso di inserire all'interno degli obiettivi aziendali direzionali anche la FV, chiedendo ad ogni dipartimento di partecipare agli eventi formativi organizzati dalla S.C. Farmacia. Essi hanno inoltre stabilito che la S.C. Farmacia debba garantire un'adeguata offerta formativa in ambito di FV e continuare ad implementare il sito web così come il servizio di informazioni di ritorno ai segnalatori. Infatti le

informazioni di feed-back ai segnalatori devono essere migliorate ed implementate ed a tal fine la S.C. Farmacia sta istruendo i giovani farmacisti borsisti/contrattisti che lavorano nell'ambito della FV a trovare (tramite i database come Micromedex e PubMed) le informazioni e a strutturarle per l'invio ai segnalatori.

Bibliografia

- [1] http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/ (ultimo accesso il 01/03/2012)
- [2] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/home-page-operatore-sanitario?canale=operatore> (ultimo accesso il 01/03/2012)
- [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] Izham P MM, Mishra P. Evaluation of the knowledge, attitude and practices on adverse drug reactions and pharmacovigilance among healthcare professionals in a Nepalese hospital: A preliminary study. Internet J Pharmacol. 2008; 6: 1.
- [7] Ramesh M, Parthasarathi G. Adverse drug reactions reporting: attitudes and perceptions of medical practitioners. Asian J Pharm Clin Res. 2009; 2: 10-4.
- [8] Ghosh S, Ali S, Chhabra L, Prasad C, Gupta A. Investigation of attitudes and perception of medical practitioners on adverse drug reaction reporting – a pilot study. T Ph Res. 2010; 3: 1-9.
- [9] Leone R, Conforti A, Moretti U, Guglielmo L, Velo GP. Indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza. SIMG Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale. 1996; 1: 18-21.