Azienda Ospedaliero Universitaria Cagliari
Presidio San Giovanni di Dio
Unità Complessa Farmacologia Clinica

"Sviluppo della Rete di Farmacovigilanza della Regione Sardegna" Report 2013

A cura di:
Maria Erminia Stochino
Arianna Deidda
Paolo Carta
Maria Del Zompo

REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
RETE DI FARMACOVIGILANZA

Progetto finanziato dalla Regione Sardegna con fondi AIFA 2007

Progetto Regionale

"Sviluppo della rete di Farmacovigilanza della Regione Sardegna"

I risultati del progetto in sintesi

- ✓ ***7 corsi di Educazione Continua in Medicina*** *in varie sedi della Sardegna, rivolti agli operatori sanitari coinvolti nel percorso della segnalazione.*
- ✓ ***Feedback di risposta al segnalatore*** *(ovvero un approfondito aggiornamento sulla reazione avversa a farmaco segnalata) per oltre il 90% delle schede inviate alla nostra struttura.*
- ✓ ***Implementazione del sito web www.farmaci-fc.it*** *con incremento del numero di accessi al sito nel 2012 rispetto all'anno precedente.*
- ✓ ***Trend in crescita del numero di sospette ADR (Reazioni Avverse a Farmaco) inserite dalla Regione Sardegna*** *nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel 2012, con un incremento del 15 % rispetto al 2011 e un miglioramento qualitativo della segnalazione.*

La recente istituzione del Centro di Farmacovigilanza della Regione Sardegna, che con deliberazione 9/14 del 12/02/2013 è stato individuato nella U. C. di Farmacologia Clinica della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, rappresenta il principale risultato del nostro progetto. L'istituzione del Centro, in prospettiva futura, permetterà di continuare e intensificare le attività iniziate col progetto, per il mantenimento e il miglioramento dei risultati ottenuti.

Con la nostra attività ci auspichiamo di contribuire a migliorare la modalità di prescrizione e di utilizzazione dei farmaci al fine di ottimizzare la spesa farmaceutica. Non possiamo infatti sottovalutare le ricadute economiche che possono derivare da progetti di questo tipo.

- ✓ ***Il 5% dei ricoveri ospedalieri è causato da ADR***
- ✓ ***Il 5% dei pazienti ospedalizzati incorre in una ADR***
- ✓ ***Le ADR rappresentano la 5° causa di morte in ospedale***
- ✓ ***Le ADR causano circa 197.000 morti all'anno nell'Unione Europea***
- ✓ ***Il costo sociale legato alle ADR è di circa 79 miliardi di euro l'anno***

Una percentuale importante delle ADR, valutata tra il 40 e il 60%, è giudicata evitabile: si comprende allora come un efficace sistema di farmacovigilanza, capace di individuare le reazioni avverse e di informare efficacemente gli operatori sanitari possa diminuire la morbilità e la mortalità associata alle ADR, ottenendo contemporaneamente un importante risparmio sulla spesa sanitaria.

Indice

Introduzione pag 3

Progetto Regionale: "Sviluppo della rete di Farmacovigilanza della Regione Sardegna" pag 4

Obiettivi pag 4

Strumenti pag 4

Percorso formativo informativo pag 5

Percorso delle reazioni avverse a farmaco pag 5

Risultati pag 6

Percorso formativo informativo pag 6

Implementazione del sito web pag 9

Percorso delle reazioni avverse a farmaco pag 10

La segnalazione spontanea in Sardegna nel 2012 pag 11

Analisi dei segnalatori pag 12

Analisi dei principi attivi pag 12

Analisi per sesso ed età pag 13

Pubblicazioni pag 14

Conclusioni pag 15

Ringraziamenti pag 16

Introduzione

Durante il corso di un trattamento o subito dopo, alcuni farmaci prescritti al paziente producono altri effetti oltre quelli terapeutici desiderati o previsti. Questi"effetti avversi" sono motivo di preoccupazione per medico e paziente e responsabili sia di costi elevati che di elevata mortalità e morbilità (CurrentSciences 2011).

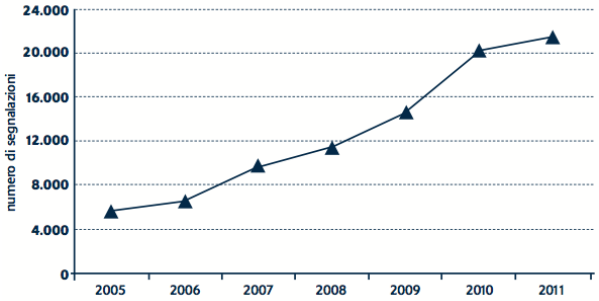
Secondo i dati rilevati dalla Commissione Europea nel 2008, è stato stimato che il 5% dei ricoveri ospedalieri sia causato da Reazioni Avverse a Farmaco (ADR), che il 5% dei pazienti ospedalizzati incorra in una ADR e che queste rappresentino la 5° causa di morte in ospedale, con circa 197.000 morti all'anno nell'Unione Europea e un costo sociale di circa 79 miliardi di euro l'anno. (*Commission staff working 10 December 2008*).

Una percentuale importante delle ADR, valutata tra il 40 e il 60%, è giudicata evitabile: si comprende allora come un efficace sistema di farmacovigilanza (FV), capace di individuare le reazioni avverse e di informare efficacemente gli operatori sanitari possa diminuire la morbilità e la mortalità associata alle ADR, ottenendo contemporaneamente un importante risparmio sulla spesa sanitaria"(*Erice – giugno 2010*).

Il sistema della segnalazione spontanea rappresenta lo strumento cardine per le attività di farmacovigilanza, in quanto consente di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale. Tuttavia, tale strumento trova difficoltà a diffondersi tra i medici italiani, che spesso tendono a considerare la compilazione della scheda di segnalazione come un obbligo o un adempimento burocratico, piuttosto che una parte integrante della propria attività professionale. Infatti il fenomeno della sottosegnalazione rappresenta la principale problematica della farmacovigilanza.

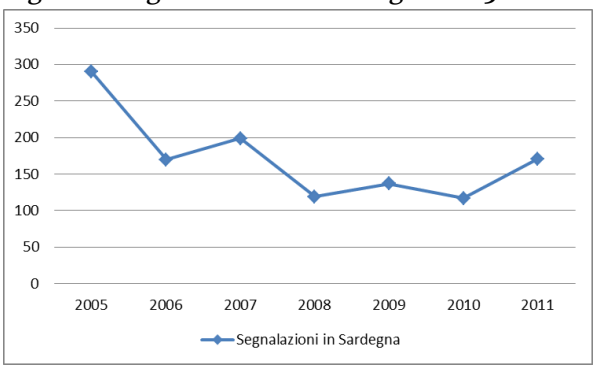
Gli ultimi anni hanno visto una forte crescita della segnalazione spontanea in Italia (Figura 1), che ha portato ad una migliore sorveglianza del profilo di rischio dei farmaci. Tale successo deriva dalla positiva sinergia del lavoro tra l'AIFA, le Regioni e i Centri Regionali di Farmacovigilanza e i Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture sanitarie.

Figura 1. Segnalazioni in Italia 2005-2011



In controtendenza rispetto all'andamento nazionale, negli anni 2005-2010 nella regione Sardegna si è rilevato un decremento significativo delle segnalazioni spontanee di ADR. (Figura 2)

Figura 2. Segnalazioni in Sardegna 2005-2011



Sulla base di queste considerazioni nasce il progetto"**Sviluppo della rete di Farmacovigilanza della Regione Sardegna**" con l'intento di migliorarenella nostra isola le conoscenze correlate al buon uso del farmaco attraverso la diffusione di una cultura che sensibilizzi gli operatori sanitari alla corretta valutazione del rapporto rischio/ beneficio dei farmaci e ad un uso più consapevole dei farmaci stessi.

Progetto Regionale **"Sviluppo della rete di Farmacovigilanza della Regione Sardegna"**

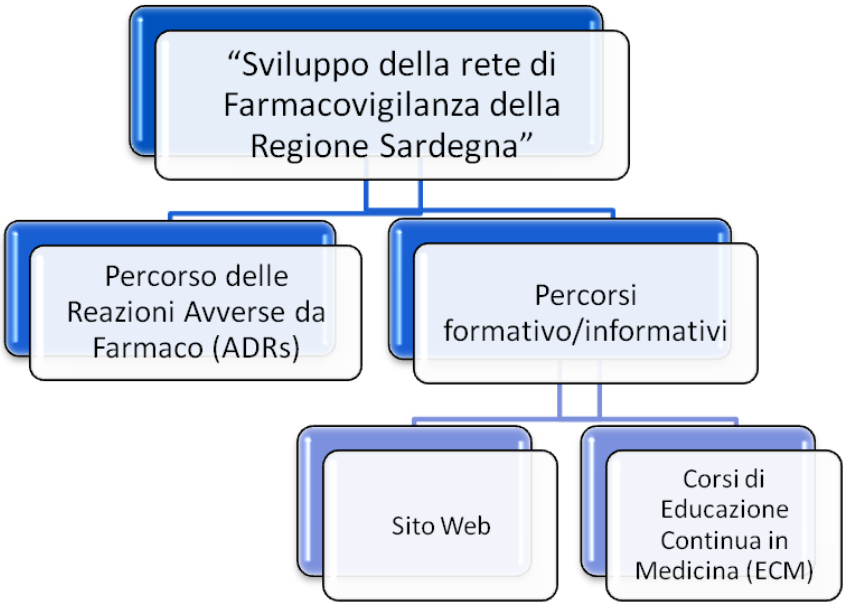
Il progetto prevede diverse attività quali l'attivazione del percorso delle reazioni avverse, l'organizzazione di corsi formativi rivolti ai professionisti sanitari e l'implementazione del sito web di informazione indipendente sul farmaco www.farmaci-fc.it. Tali attività si rendono necessarie per il raggiungimento degli obiettivi del progetto.

Obiettivi

- ✓ Incentivare e migliorare il percorso di diagnosi differenziale per la malattia da reazione avversa da farmaco (ADR) nella Regione Sardegna
- ✓ Ridurre il numero di ADR prevedibili e/o prevenibili e, dove possibile, personalizzare la terapia farmacologica
- ✓ Contribuire a migliorare la modalità di prescrizione e di utilizzazione dei farmaci ottimizzando le risorse sanitarie per quanto riguarda la spesa sui farmaci

Strumenti

- ➢ Semplificare le modalità di segnalazione e dare riscontro al segnalatore (feedback o percorso di ritorno);
- ➢ Garantire un'educazionecontinua sulla sicurezza dei farmaci e sui benefici che il sistema di segnalazione spontanea può apportare alla comunità;
- ➢ Coinvolgere progressivamente i segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida diffusione dei risultati ottenuti.



Il percorso formativo informativo

Il percorso formativo - informativo include: 1) diversi incontri rivolti ai responsabili locali di farmacovigilanza; 2) corsi ECM rivolti agli operatori sanitari coinvolti nella segnalazione (medici, farmacisti e infermieri)3) interventi di implementazione del sito di informazione sul farmaco www.farmaci-fc.it .

Tavola Sinottica	
Attivazione del progetto	Luglio 2011
Incontro con i responsabili di Farmacovigilanza	28 Novembre 2011 e 13 Novembre 2012
Simposio introduttivo	4 Febbraio 2012
Corsi ECM	
Cagliari	30 Marzo e 13 Aprile 2012
Sassari	16 Aprile 2012
Lanusei	4 Maggio 2012
Oristano	8 Maggio 2012
Simposio finale	13 Aprile 2013

Il percorso delle Reazioni Avverse a Farmaco

Il percorso delle ADR è articolato come segue:

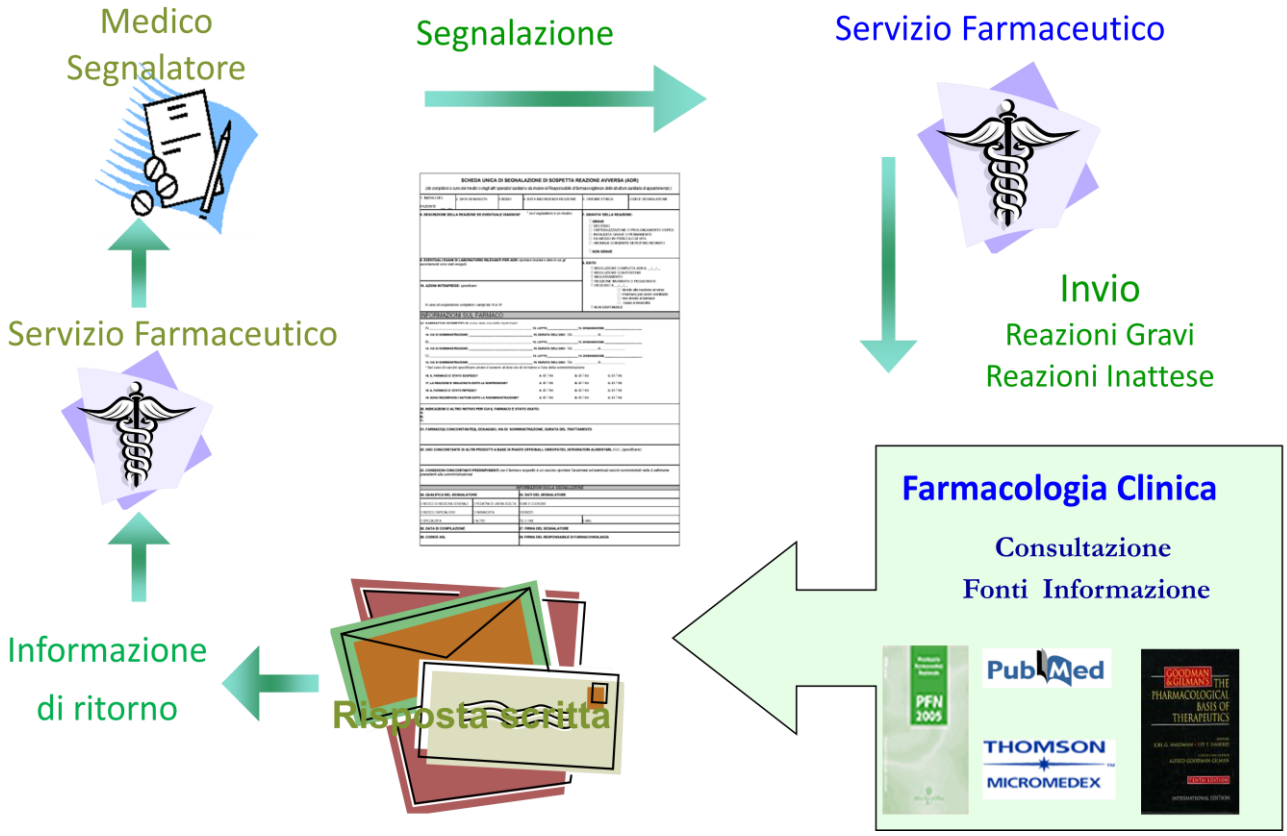
I Responsabili della Farmacovigilanza di ASL, Aziende Ospedaliere, Aziende Ospedaliero-Universitarie della Regione Sardegna:

a) inseriscono la scheda di sospetta ADR nel database telematico "Rete Nazionale di Farmacovigilanza" dell' AIFA ;
b) inoltrano via fax tale scheda all'Unità Complessa di Farmacologia Clinica (AOU CA)

L' Unità Complessa di Farmacologia Clinica provvede ad attivare:

a) il "percorso di ritorno informativo della segnalazione" che prevede una risposta al segnalatore per ciascuna segnalazione pervenuta (feedback informativo).

L'Assessorato dell'Igiene e Sanità e Assistenza Sociale della Regione Sardegna ha il compito di coordinamento di tutto il progetto, e mantiene i rapporti con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).



Percorso formativo-informativo

Il 28 novembre 2011, presso l'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna, si è tenuto il primo incontro organizzativo del progetto.Abbiamo discusso con i Responsabili aziendali di farmacovigilanza le varie attività previste, definendo il ruolo dei vari attori coinvolti e individuando le criticità.

Il 4 febbraio 2012, presso l'Hotel Regina Margherita a Cagliari, si è tenuto il simposio introduttivo dal titolo: "Farmacovigilanza e Buon Uso del Farmaco: attualità e prospettive".

Il simposio, rivolto ai professionisti sanitari coinvolti nel percorso della segnalazione delle ADR (figura 3), ha ottenuto l'accreditamento ECM per medici, farmacisti e infermieri.Al simposio hanno inoltre partecipato studenti della Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Cagliari.

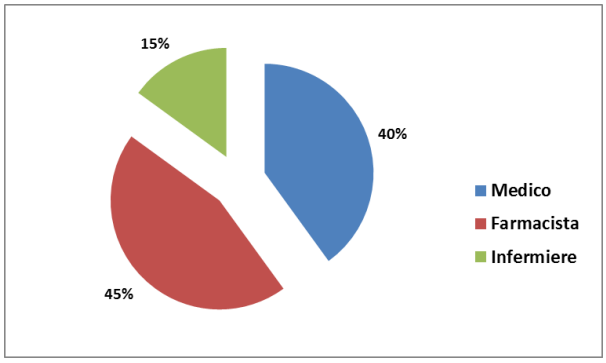
I relatori, provenienti da varie regioni italiane con competenze specifiche in materia di Farmacovigilanza,hanno affrontato le problematiche relative alla istituzione e alla gestione di un Centro Regionale di Farmacovigilanza con riferimento a normativa, requisiti minimi, obiettivi e ricadute in termini di appropriatezza prescrittiva e ottimizzazione delle risorse sanitarie.

La relazione sull'esperienza del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Campania, ha permesso di confermare la correttezza del percorso intrapreso con il nostro progetto, fornendo suggerimenti utili per implementarlo e migliorarlo. Il ruolo dell'AIFA nel monitoraggio della sicurezza dei farmaci e nella promozione di iniziative atte a favorire la prevenzione del rischio farmaco correlato è stato affrontato dal Dirigente dell'Ufficio di Farmacovigilanza. Il Responsabile Regionale della Farmacovigilanza ha esposto gli impegni attuali e futuri dell'Assessorato alla Sanità della Regione Sardegna in tema di farmacovigilanza.

I colleghi della Farmacologia Clinica, in qualità di promotori del progetto, lo hanno illustrato in dettaglio.I colleghi della U.C. di Neuropsichiatria Infantile hanno illustrato i progetti nazionali ed europei relativi alla Farmacovigilanza in Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva.

Il Simposio si è concluso con due relazioni che hanno anticipato le prospettive future della farmaco genetica-genomica relative alla farmacovigilanza.

Figura 3. Profilo professionale dei partecipanti al simposio introduttivo



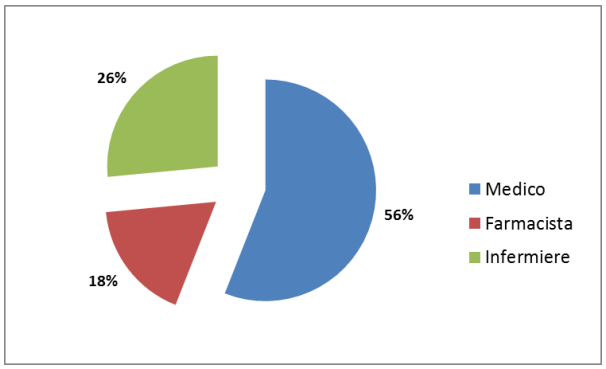
Organizzazione di corsi formativi

Come previsto dal progetto, sono stati organizzati corsi ECM, dedicati ai professionisti sanitari maggiormente coinvolti nella segnalazione delle reazioni avverse (medici, farmacisti e infermieri).

Sono state organizzate complessivamente 5 edizioni del corso tenutesi a Cagliari (30 marzo e 13 aprile 2012), Sassari (16 aprile 2012), Lanusei (4 maggio 2012) e Oristano (8 maggio 2012), con l'obiettivo di fornire ai partecipanti informazioni riguardanti il riconoscimento delle reazioni avverse da farmaco, il sistema della segnalazione spontanea, l'ampliamento delle conoscenze relative al buon uso del farmaco, la valutazione del profilo rischio/beneficio dei farmaci e cenni sulle interazioni farmacologiche. Ciascuna edizione del corso prevedeva 10 interventi formativi, della durata di circa 30 minuti, completati con discussione finale e un'esercitazione pratica sulla compilazione di una scheda di segnalazione di sospetta ADR.

I corsi hanno visto la partecipazione di 131 (56%) medici,41 (18%) farmacisti e 62 (26%) infermieri di tutta la Sardegna per un totale di 234 partecipanti (Figura 4).

Figura 4. Profilo professionale dei partecipanti ai corsi ECM

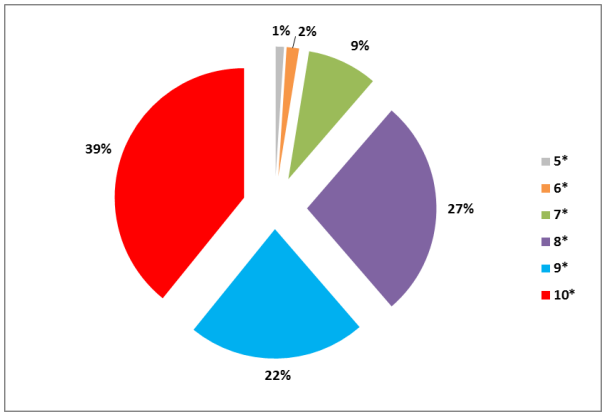


La discussione con i partecipanti ha permesso di focalizzare l'attenzione su diverse problematiche di rilievo.

A conclusione di ciascuna edizione è stato consegnato ai partecipanti un questionario di gradimento del corso.

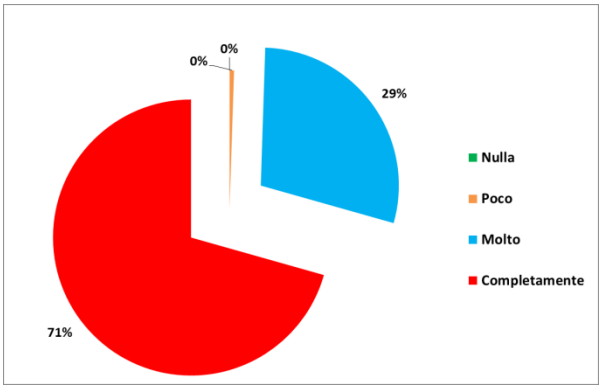
Il 39% dei partecipanti ha attributo il massimo punteggio (10*) relativamente all'inserimento dell'evento nel proprio programma di sviluppo professionale (Figura 5).

Figura 5. Come valuta l'inserimento dell'evento nel suo programma di sviluppo professionale



Il 100% (71% completamente, 29% molto) ha giudicato efficace l'iniziativa formativa (Figura 6).

Figura 6. Come valuta l'efficacia formativa del corso ECM



Il 13 Aprile 2013 si è tenuto il Simposio finale del Progetto, che ha riscosso particolare successo con 158 partecipanti omogeneamente distribuiti tra le professioni sanitarie preposte alla segnalazione (Figura 7) e provenienti da tutta la Regione.Anche in questo caso, sono stati invitati studenti della Facoltà di Medicina e del corso di Medicina Generale, per un totale di 30 studenti.

Il simposio, oltre ad illustrare i risultati del progetto appena concluso, è stato arricchito nei contenuti grazie alle esaustive presentazioni di relatori esperti in materia di farmacovigilanza e interventi che hanno illustrato lo stato dell'arte della farmacovigilanza della Regione Sardegna ed il punto di vista delle agenzie regolatorie Italiana ed Europea sull'argomento. Sono stati inoltre affrontati argomenti specifici come la farmacovigilanza in pediatria, in dermatologia, la sicurezza dei farmaci generici e il ruolo dell'epigenetica in farmacovigilanza.

Figura 7. Profilo Professionale dei partecipanti al simposio finale

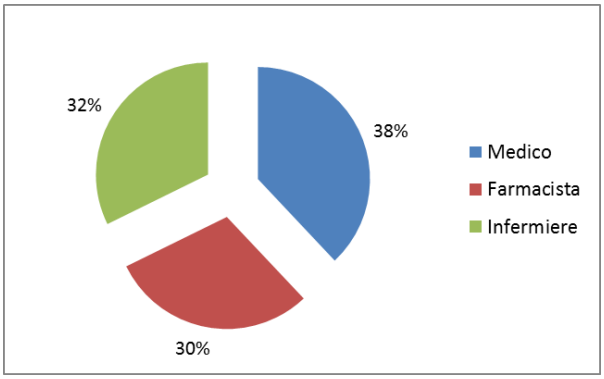


Figura 8. Come valuta la rilevanza degli argomenti trattati rispetto alle sue necessità di aggiornamento?

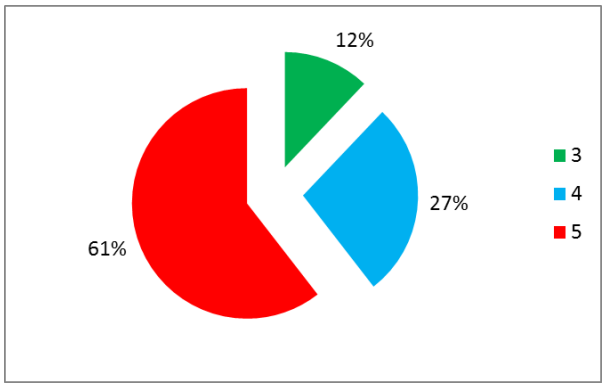


Figura 9. Come valuta la qualità educativa di questo evento?

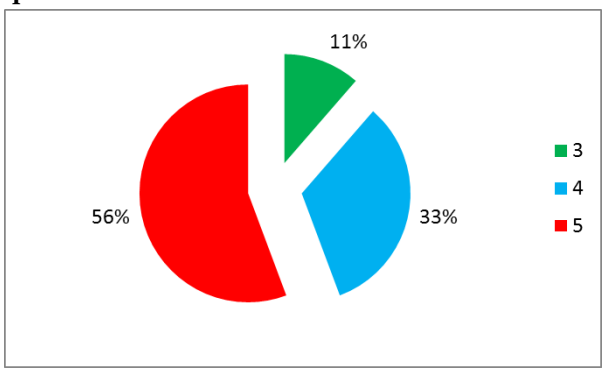
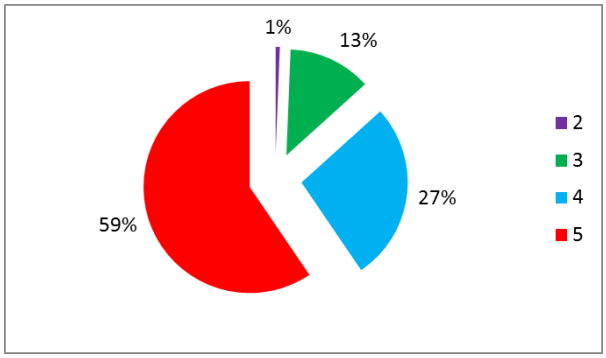


Figura 10. Come valuta l'utilità di questo evento per la sua formazione/aggiornamento?



I partecipanti hanno valutato in una scala da 1 a 5 la rilevanza, la qualità e l'utilità dell'evento (Figure 8-10) .

Come si può evincere dalle valutazioni espresse, l'evento è stato giudicato qualitativamente rilevante per l'aggiornamento professionale da circa il 90% dei partecipanti.

.

PROGRAMMA

8:00-8:30 Registrazione
8:30-9:00 Saluti delle Autorità

Prima sessione
Moderatori: M. Del Zompo, W. Fratta

9:00-9:45 A. Caputi
Appropriatezza nella prescrizione dei farmaci, il rischio prima del beneficio. Un ruolo del farmacologo clinico?

9:45-10:30 F. Ferrazin
Il monitoraggio sulle attività dei Centri Regionali di farmacovigilanza.

10:30-10:45 Discussione

10:45-11:00 *Pausa caffè*

Seconda sessione
Moderatori: D. Garau, M. Morelli

11:00-11:30 R. De Lisa
Il "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee" (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali: implicazioni per l'attività di un Centro Regionale di Farmacovigilanza.

11:30-12:00 F. Ligas
Sicurezza dei farmaci in pediatria a partire dalla sperimentazione clinica

12:00-12:30 A. Zuddas, G.L. Melis
Progetto regionale: Uso di antidepressivi e antipsicotici in bambini e adolescenti

12:30-13:00 A. Squassina
Epigenetica e Farmacovigilanza

13:00-13:30 Discussione

13:30-14:30 *Pausa pranzo*

Terza sessione
Moderatori: M. Del Zompo, M.E. Stochino

14:30-15:00 D. Garau
Progetti Regionali

15:00-15:45 M.E. Stochino
Sviluppo della rete di Farmacovigilanza della Regione Sardegna

15:45-16:15 A. Deidda
Esempi di segnalazioni e feedback

16:15-16:30 Discussione

16:30-17:00 L. Atzori
Reazioni avverse a farmaco: esperienza in Dermatologia

17:00-17:30 P. Carta
Farmacovigilanza e farmaci generici

17:30-18:00 Discussione finale

18:00-18:30 Verifica quiz ECM

Simposio

Farmacovigilanza e Buon Uso del Farmaco:

Attualità e Prospettive

Sabato 13 Aprile 2013
Sala Congressi Asse E

Cittadella Universitaria (Monserrato)

Implementazione del sito web

Da oltre 10 anni la U.C. di Farmacologia Clinica. gestisce il sito web di formazione e informazione indipendente sul Farmaco. Dal 2007 il sito ha una nuova veste grafica, nuovi contenuti ed è consultabile al seguente indirizzo http://www.farmaci-fc.it.

Nel 2012 il sito web è stato potenziato, con la creazione di nuove sezioni relative alla farmacovigilanza e alla sicurezza dei farmaci. Abbiamo individuato tra gli indicatoridi efficacia dell'iniziativa un aumento del numero degli accessi al sito.

È possibile quantificare i risultati in quanto dal 2009 il sito è analizzato mediante lo strumento Google Analytics, che consente di ottenere informazioni dettagliate edaggiornate settimanalmente sul traffico del sito e permette così di organizzare al meglio l'attività e di individuare i punti di forza e le criticità.

Di seguito sono riportate alcune statistiche prodotte da Google Analytics relative agli accessi al sito nel 2012 (gennaio-dicembre).

La figura 11 mostra il numero di visite per mese nel 2012; dal grafico si osserva come il sito abbia ricevuto una media di 1800 visite al mese, con un picco di 2400 collegamenti a marzo e un minimo di 1132 ad agosto. Ovviamente nel mese di agosto gli accessi si riducono per via delle ferie estive. Si può notare un trend positivo a partire da settembre fino a dicembre e un plateau tra marzo e giugno.

Dal confronto dello stesso dato relativo all'anno precedente (Figura 12), si evince nel 2012 un incremento del numero di visite al mese rispetto al 2011 (media visite/mese: 1000). Tale incremento risulta particolarmente marcato nei mesi marzo-giugno, periodo in cui abbiamo intensificato l'attività di formazione e informazione prevista dal progetto attraverso lo svolgimento dei corsi ECM e l'invio dei feedback ai segnalatori.

Figura 11. Numero di visite per mese 2012

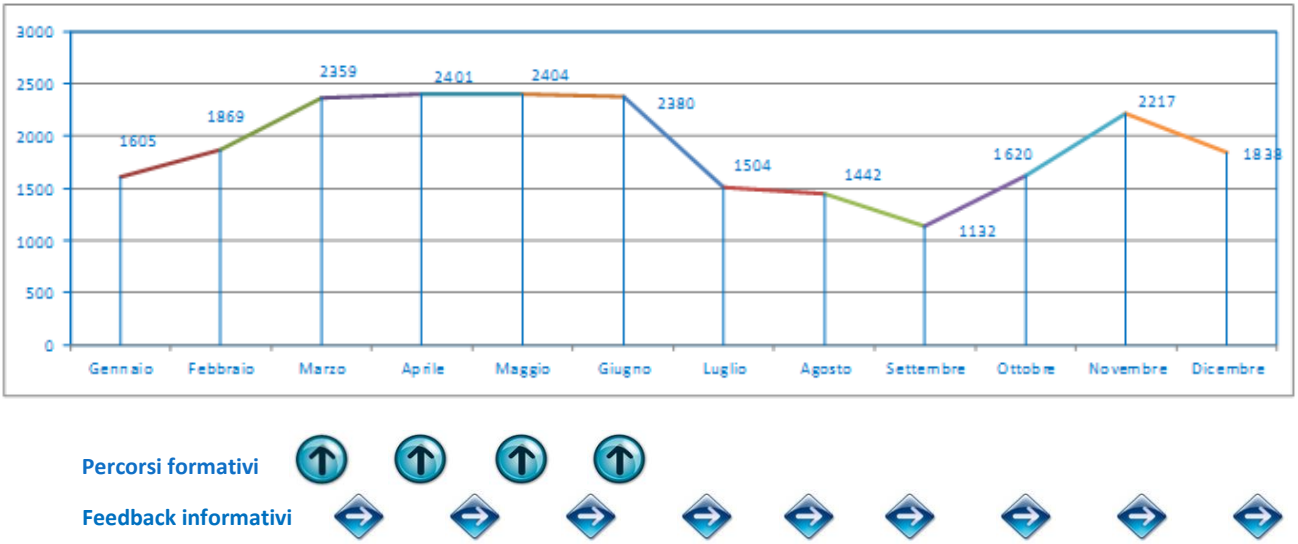
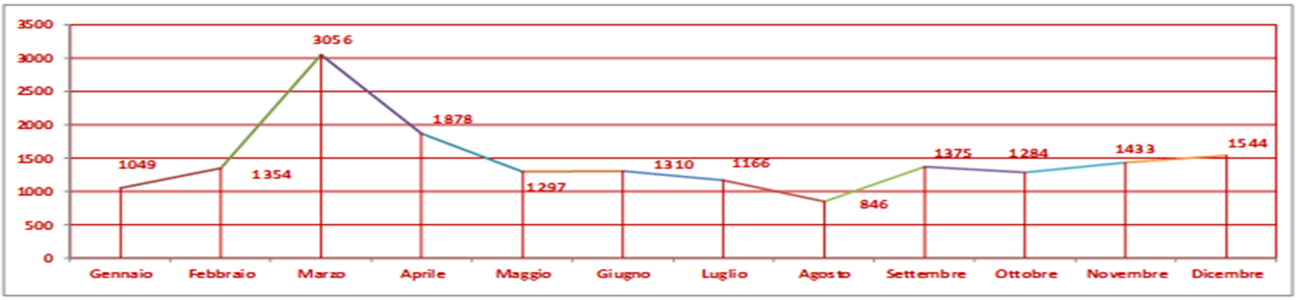


Figura 12. Numero di visite per mese 2011



Percorso delle Reazioni Avverse a Farmaco

Al 31/12/2012 sono state inviate alla nostra struttura, dai responsabili di farmacovigilanza,134 schede di segnalazione di reazione avversa di cui 63 gravi e 70 non gravi (1 non definita); 38 hanno visto coinvolti farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, 25 vaccini e le restanti 71 altri farmaci (Tabella 1). Nove delle 134 schede erano follow up.

Tabella 1.

	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Tot
Farmaco	40 (56%)	31 (44%)	0 (0%)	**71**
Farmaco monitoraggio intensivo	16 (42%)	21 (55%)	1 (3%)	**38**
Vaccino	7 (28%)	18 (72%)	0 (0%)	**25**
TOT	**63**	**70**	**1**	**134**

Per 123 delle 134 schede ricevute nel 2012 sono stati elaborati e spediti i feedback di risposta al segnalatore. Abbiamo applicato per ciascuna coppia farmaco-evento (153) gli algoritmi per la valutazione del nesso causale, nello specifico abbiamo utilizzato l'algoritmo di Naranjo per i farmaci e l'algoritmo WHO per i vaccini. In un caso abbiamo ottenuto un nesso causale "molto probabile", in 93 un nesso "probabile", in 47 "possibile", in uno "dubbio" e in 11 "non valutabile."La figura illustra la distribuzione delle ADR ricevute per notorietà: 110 (71%) reazioni risultavano descritte in scheda tecnica e pertanto note, 41 (26%) non note.

Il feedback di risposta al segnalatore includeva una breve descrizione della reazione segnalata e del farmaco sospetto (classe e meccanismo d'azione), la valutazione della notorietà della reazione avversa e del rapporto di causalità farmaco-evento, un richiamo a particolari avvertenze riportate in scheda tecnica, un approfondimento sulla letteratura e le potenziali interazioni farmacologiche tra farmaco sospetto e terapia concomitante. A ciascun feedback erano allegati una lettera di ringraziamento al segnalatore e una nuova scheda di segnalazione.

Figura 13. Nesso di Causalità

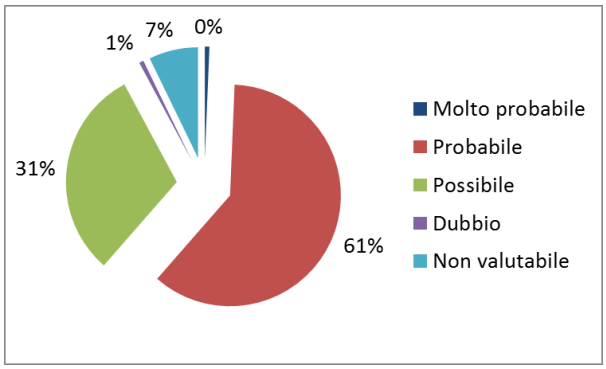
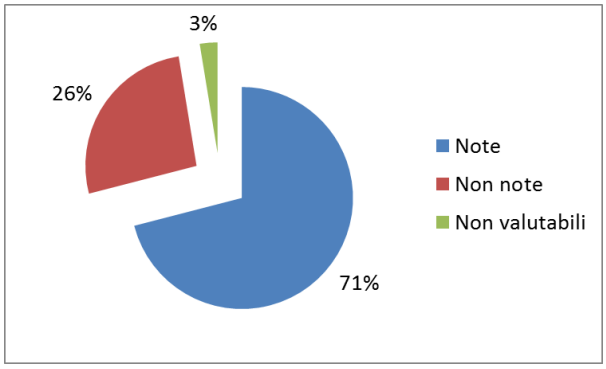


Figura 14. Notorietà



Segnalazione spontanea in Sardegna nel 2012

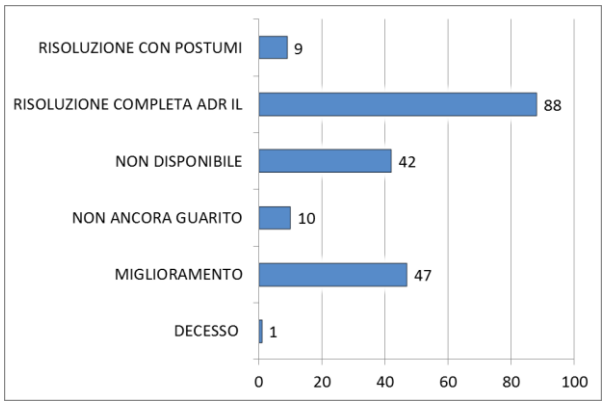
Il **numero** di schede di segnalazione di sospetta ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV) nel 2012 dalla nostra regione risultano 197 rispetto alle 171 dell'anno 2011, osserviamoquindi un incremento di26 schede pari al 15%, rispetto all'anno precedente (tabella 2).

Tabella 2. Segnalazioni inserite in RNFV dalla Regione Sardegna triennio 2010-2012

Anno	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Tot
2010	3 (2.6%)	43 (36.8%)	58 (49.6%)	13 (11.1%)	117
2011	7 (4.1%)	59 (34.5%)	100 (58.5%)	5 (2.9%)	171
2012	1 (0.5%)	72 (36.5%)	120 (60.9%)	4 (2%)	197

Possiamo evidenziare un miglioramento in termini di **qualità** della segnalazione, come documentato dal progressivo aumento del numero di ADR gravi dal 2010 al 2012 associato a una progressiva riduzione del numero di schede in cui la gravità della reazione non veniva indicata(Tabella 2).

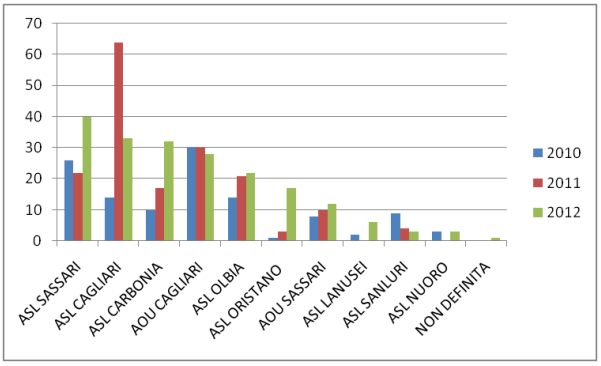
Figura 15. Esito delle ADR nel 2012



Relativamente all'esito della reazione, nel 2012 tale campo risulta "non disponibile" per 42 (21%) segnalazioni, a conferma della necessità di incentivarel'invio dei follow-up,come la normativa prevede per le ADR gravi, allo scopo di acquisire ulteriori informazioni sull'evoluzione della reazione e quindi migliorarne la qualità per una più corretta valutazione del nesso di causalità (Figura 15).

In termini di **completezza** della segnalazione evidenziamo nel biennio 2011-2012 rispetto al 2010 una riduzione della percentuale delle segnalazioni in cui il campo "indicazioni d'uso del farmaco sospetto" non è stato compilato. Infatti ciò è risultato pari al 19% (25 su 106) nel 2010, 5% (10 su 190) nel 2011, 10% (24 su 228) nel 2012.Nel triennio 2010-2013, la compilazione del campo "esito" è stata effettuata nel 100% dei casi".Tuttavia in circa il 20% delle segnalazioni, percentuale relativamente stabile nel triennio, tale dato è stato riportato come "non disponibile." Nello specifico 26 schede su 119 (22%) nel 2010, 30 su 171 nel 2011 (18%), 42 su 197 nel 2012 (21%).

Figura 16. Segnalazioni per struttura sanitaria triennio 2010-2012



In linea generale possiamo affermare che tutte le strutture hanno contribuito all'incremento della segnalazione in Sardegna, pur in presenza di qualche eccezione (Figura 16, Tabella 3).

Il maggiore incremento della segnalazione lo osserviamo nelle seguenti strutture: Asl Oristano, ASL Carbonia, ASL e AOU Sassari. Teniamo a sottolineare che in queste stesse sedi si sono svolti i corsi formativi che hanno riscosso una maggiore partecipazione e interesse.

Relativamente alle ASL di Lanusei e Nuoro, notiamo una lenta ripresa della segnalazione nel 2012, dopo un anno di totale assenza di segnalazioni.

Nella ASL Cagliari, in controtendenza rispetto alle altre strutture osserviamo nel 2012 una riduzione delle segnalazioni rispetto all'anno precedente, probabilmente giustificata dall'inserimento in RNFVdi un cospicuo numero di segnalazioni relative a farmaci inseriti nei registri sottoposti a monitoraggio, come sollecitato dall'AIFA.

Nella AOU Cagliari notiamo una segnalazione costantemente elevata nel triennio considerato, seppure con una lieve deflessione nel 2012.

Figura 17. Regione Sardegna: fonte segnalazione 2012

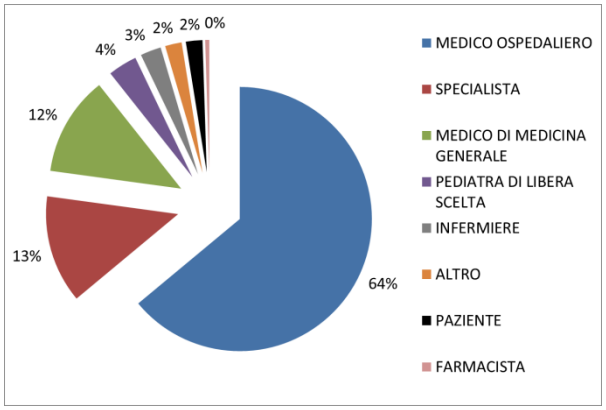
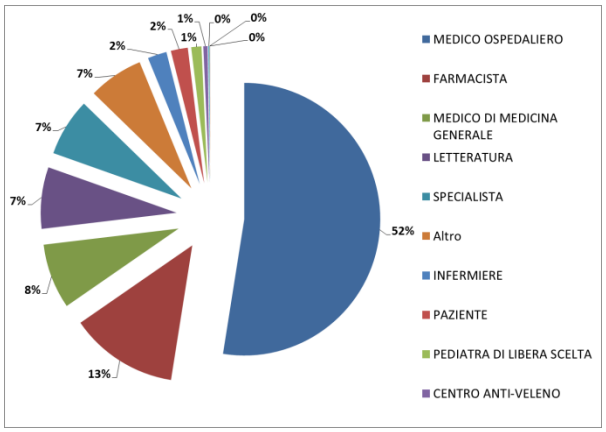


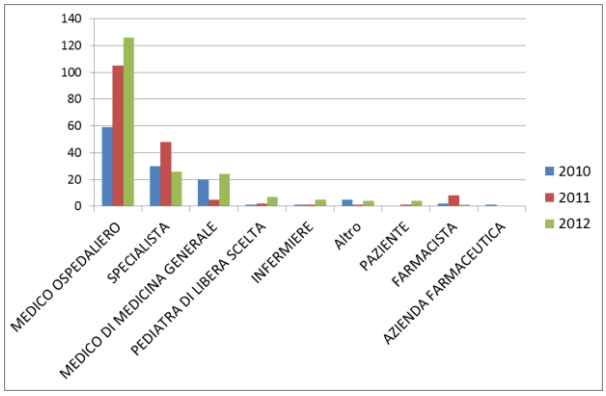
Figura 18. Dati Nazionali: fonte segnalazione 2012



Analisi dei segnalatori

Nel 2012 tra gli operatori sanitari, i medici ospedalieri risultano i principali segnalatori autori di oltre il 60% delle segnalazioni totali, seguono col 13% e 12% rispettivamente i medici specialisti e i medici di medicina generale. Notiamo purtroppo una scarsa partecipazione dei pediatri di libera scelta (4%), degli infermieri (3%) e soprattutto dei farmacisti, maggiormente rappresentati a livello nazionale in confronto al dato locale (Figure 17, 18).La crescita della segnalazione nel 2012, sembra essere attribuibile in maggiore misura all'attiva partecipazione degli specialisti ospedalieri che hanno incrementato il numero di segnalazioni di circa il 50% nel 2012 rispetto al 2010(Figura 19).

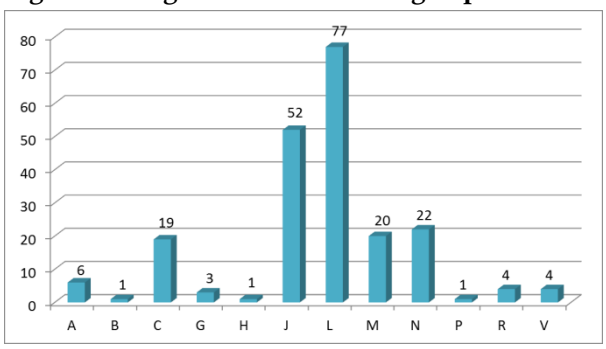
Figura 19. Segnalazione per fonte in Sardegna 2010-2012



Analisi dei principi attivi

Il maggior numero di segnalazioni risulta associato all'uso di farmaci della classe ATC L "antineoplastici e immunomodulatori", con 77 (37%) segnalazioni; seguiti dalla classe ATC J "antimicrobici e vaccini" con 52 (25%) segnalazioni(di cui 36 relative a vaccini), 22 (11%) classe ATC N "sistema nervoso", 20 (10%) classe ATC M sistema muscolo-scheletrico e 19 (9%) classe ATC C sistema cardiovascolare (Figura 20).

Figura 20. Segnalazione in Sardegna per ATC



Analisi per sesso ed età

Relativamente alla distribuzione per sesso, analogamente al dato nazionale, nella nostra Regione il sesso femminile risulta maggiormente coinvolto rispetto al sesso maschile (Figure 21,22).

Figura 21. Regione Sardegna: distribuzione ADR per sesso 2012

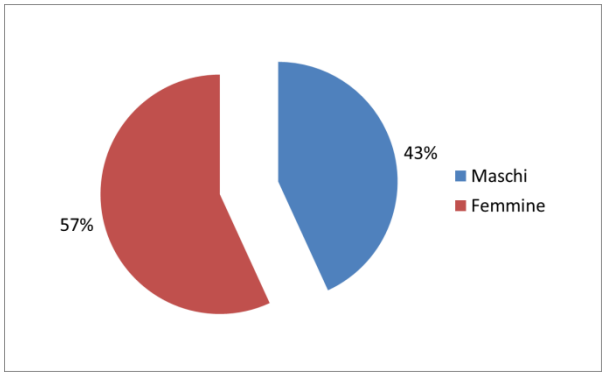
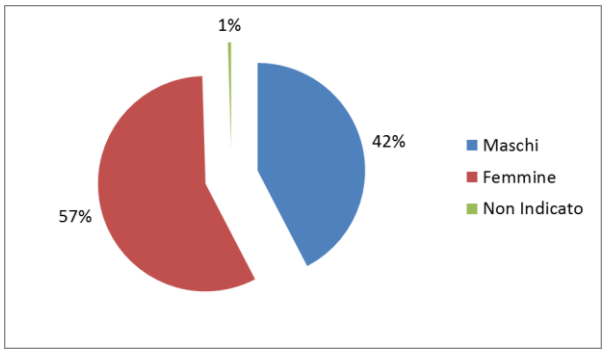


Figura 22. Dati nazionali: distribuzione ADR per sesso 2012



La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti adulti e anziani, a conferma del dato ormai consolidato relativo all'aumento esponenziale del rischio di insorgenza di ADR associato a politerapie e pluripatologie caratteristiche dell'età avanzata. Anche in questo caso i nostri dati sono sovrapponibili a quelli nazionali (Figure 23, 24) .

Figura 23. Regione Sardegna: distribuzione ADR per età 2012

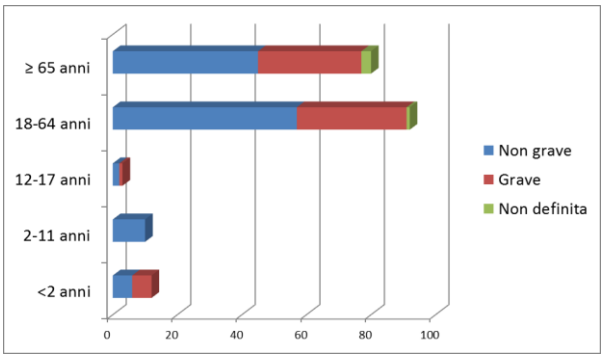
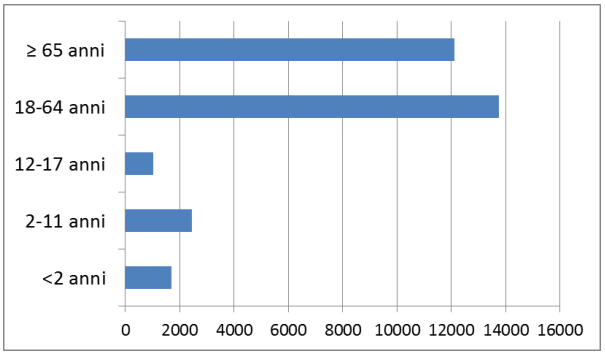


Figura 24. Dati nazionali: distribuzione ADR per età 2012



Pubblicazioni

Con i fondi del progetto è stato pubblicato lo studio dal titolo"***Duration of lithium treatment is a riskfactor for reducedglomerularfunction: a cross-sectionalstudy***", nella rivista "BioMed Central."Si tratta di uno studio sulla sicurezza a lungo termine del litio, condotto al fine di valutare la funzione glomerulare in una coorte di pazienti trattati con litio rispetto ad un gruppo di controllo costituito da pazienti trattati con altri stabilizzanti dell'umore. Lo studio ha evidenziato che la durata del trattamento con litio rappresenta un fattore di rischio per insufficienza renale.

Bocchetta *et al. BMC Medicine* 2013, **11**:33
http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/33

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE Open Access

Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study

Alberto Bocchetta[1,2*], Raffaella Ardau[2], Paolo Carta[2], Franca Ligas[1], Claudia Sardu[3], Antonello Pani[4] and Maria Del Zompo[1,2]

Le reazioni avverse del litio a livello renale sono note da tempo, sebbene l'insufficienza glomerulare sia stata considerata un evento raro fino a che, recentemente, alcuni studi hanno sollevato preoccupazioni relative ai trattamenti di lunga durata. Gli autori hanno condotto uno studio cross-sectional al fine di valutare la funzione glomerulare in una coorte di pazienti trattati con litio per un lungo periodo (fino a 33 anni) rispetto ad un gruppo di controllo costituito da pazienti affetti da disturbi dell'umore che non avessero mai assunto litio, trattati con altri stabilizzanti dell'umore.

Metodi

Nel periodo compreso tra ottobre 2007 e dicembre 2009, gli autori hanno selezionato e valutato pazienti affetti da disturbi affettivi ricorrenti e persistenti, afferenti all'Unità Complessa di Farmacologia Clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari. Dalle cartelle cliniche sono stati estratti i dati clinici e demografici relativi ai due gruppi in studio: pazienti trattati con litio per almeno 12 mesi e pazienti che non avessero mai assunto litio. Gli autori hanno condotto un'analisi di regressione multivariata considerando come variabile dipendente la stima del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR), calcolata a partire dall'ultimo valore di creatininemia disponibile utilizzando l'equazione descritta dal Modification of Diet in RenalDiseaseStudy Group; come variabili indipendenti, potenzialmente associate a danno renale, sono stati considerati sesso, età, durata del trattamento con litio, fumo di sigaretta, ipertensione, diabete e dislipidemia.

Risultati

Valori di eGFR inferiori a 60 ml/min sono stati riscontrati più frequentemente nel gruppo di pazienti trattati con litio (38/139 = 27,3%) rispetto ai pazienti mai esposti al litio (4/70 = 5,7%) (p = 0,0002; test di Fisher). L'analisi di regressione ha mostrato un effetto significativo sul valore di eGFR da parte delle variabili età, sesso e durata del trattamento con litio, mentre non è risultato nessun effetto da parte di fumo di sigarette, ipertensione, diabete e dislipidemia. E' stata stimata una riduzione del valore di eGFR di 0,64 ml/min per ogni anno di trattamento con litio.

Conclusioni

La durata del trattamento con litio rappresenta un fattore di rischio per insufficienza renale, in aggiunta all'aumentare dell'età. Per esempio, si può stimare che pazienti di età ≥ 60 anni possano andare incontro a insufficienza renale cronica di stadio 3 o più grave (intesa come eGFR ≤ 60 ml/min) se trattati con litio per 30 anni. Questi dati dovrebbero essere considerati nella valutazione del rapporto/rischio beneficio della terapia con litio, soppesandoli con gli effetti positivi di prevenzione degli episodi del disturbo affettivo e di prevenzione del comportamento suicidario.

Conclusioni

Il nostro progetto ha favorito la sensibilizzazione degli operatori sanitari della nostra regione alla segnalazione spontanea, come evidenziato dal trend in crescita del numero di sospette ADR inserite in RNFV nell'ultimo anno (Figura 25).

I dati confermano e sostengono l'efficacia e la validità degli strumenti formativi e informativi utilizzati, come i corsi di Educazione Continua in Medicina, i feedback di ritorno al segnalatore e la gestione del sito web.

L'analisi dei dati ci ha permesso inoltre di evidenziare le criticità su cui intervenire in prospettiva futura, quali la scarsa partecipazione dei Medici di Medicina Generale ai nostri corsi, la scarsa segnalazione da parte dei farmacisti e degli infermieri.

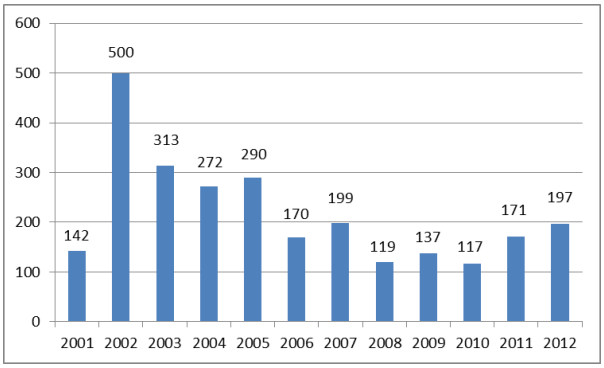
Come suggerito dall'esperienza di altri centri di farmacovigilanza e dalla letteratura sull'argomento, il mantenimento dei risultati ottenuti con il nostro progetto richiede che tali iniziative non siano limitate nel tempo ma continuate e implementate. Implica pertanto un progressivo coinvolgimento dei segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza che permetta una rapida diffusione dei risultati e condivisione delle esperienze.

Tutto ciò sarà possibile grazie alla recente istituzione del Centro di Farmacovigilanza della Regione Sardegna, che con deliberazione 9/14 del 12/02/2013è stato individuato nell' U. C. di Farmacologia Clinica della Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari. Riteniamo che questo traguardo rappresenti il principale risultato del nostro progetto, premiando il lavoro e l'attenzione che da sempre la U.C. di Farmacologia Clinica ha dedicato alle attività di farmacovigilanza.

L' attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci attraverso la conoscenza e il corretto utilizzo degli strumenti della Farmacovigilanza e in particolare la segnalazione spontanea delle ADR deve diventare parte integrante della nostra pratica clinica. Sicuramente è importante un' informazione costante e aggiornata rivolta agli operatori sanitari in tema di sicurezza dei farmaci ma ciò non può prescindere dallo scambio dell'informazione, dalla condivisione dell'esperienza ai vari livelli

Tutte queste cose messe insieme diventano indispensabili per migliorare la qualità delle cure e poter dispensare a ciascun paziente il trattamento più efficace e sicuro.

Figura 25. Segnalazioni inserite in RNFV dalla Regione Sardegna dal 2001 al 2012



Ringraziamenti

Regione Autonoma della Sardegna

Dott.ssa Simona De Francisci

Dott. Marcello Tidore

Dott.ssa Francesca Piras

Dott.ssa Donatella Garau

AOU Cagliari

Dott. Ennio Filigheddu

Servizio Farmacia AOU Cagliari

Dott.ssa Wanda Lai

AIFA

Direttore Ufficio di Farmacovigilanza

Dott.ssa Fernanda Ferrazin

Responsabili di Farmacovigilanza

Dott.ssa Rosa Maria Angioi *(ASL Oristano)*

Dott.ssa Giuseppina Bellè *(ASL Carbonia)*

Dott. Giuseppe Contu *(ASL Sanluri)*

Dott.ssa Maria Paola Fois *(ASL Sassari)*

Dott.ssa Maria Sandra Ledda *(ASL Cagliari)*

Dott.ssa Giuseppina Marras *(ASL Nuoro)*

Dott.ssa Leandra Meloni *(AOU Cagliari)*

Prof. M D Luigi Moretti *(AOU Sassari)*

Dott. Fabio Murino *(ASL Nuoro)*

Dott.ssa M. Vittoria Vargiu *(ASL Lanusei)*

Un ringraziamento va a tutti i segnalatori che hanno attivamente contribuito al raggiungimento dei risultati del progetto e ai relatori che hanno accolto con entusiasmo il nostro invito. Infine un particolare grazie alla Dott.ssa Enrica Mosca che con grande professionalità ci ha sostenuto nell'organizzazione del progetto.

REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAGLIARI

AIFA Agenzia Italiana del Farmaco

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI
Dipartimento di Scienze Biomediche
Sezione di Neuroscienze e Farmacologia Clinica