

"SEGNALAZIONE SPONTANEA DELLE RELAZIONI AVVERSE DA FARMACI"

E. Ghiotto, R. Leone, A. Conforti, U. Moretti, S. Marogna, G.P. Velo

*WHO Reference Centre for Education and Communication in International Drug Monitoring
Istituto di Farmacologia, Servizio di Farmacologia Medica, Policlinico B.go Roma - Verona*

La segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (ADR), pur con i suoi limiti, è un importante fonte di rilevazione di eventi non verificatisi nel corso della sperimentazione clinica pre-marketing, quando il farmaco viene somministrato a un numero relativamente basso di pazienti e in condizioni strettamente controllate, lontane dalle usuali condizioni di assunzione. Il potenziale coinvolgimento di tutti i medici nell'osservazione di tutta la popolazione e di tutti i farmaci disponibili sul mercato attribuisce a questo approccio epidemiologico una funzione di "allarme" insostituibile, soprattutto nell'identificazione di eventi con frequenza molto bassa. La scoperta di nuove e inaspettate ADR dipende dalla consapevolezza di ciò da parte dei medici e dalla loro collaborazione.

Uno dei grossi limiti della segnalazione spontanea è il fenomeno della sottosegnalazione (1-4). Essendo infatti, nella maggioranza dei paesi, un sistema basato sulla volontarietà, la scarsa sensibilizzazione dei medici a segnalare fa sì che il numero delle segnalazioni raccolte sia sempre notevolmente inferiore rispetto al numero reale delle reazioni.

In Italia la segnalazione delle ADR è obbligatoria per legge dal 1987. Con il decreto legislativo n. 44 del 1997 viene ribadita l'obbligatorietà e vengono inoltre introdotte sanzioni per i non adempienti. È evidente però che per migliorare quantitativamente e qualitativamente il sistema sarebbero molto più efficaci interventi di tipo culturale e collegamenti più stretti tra medici, centri di raccolta delle segnalazioni e centro nazionale di farmacovigilanza.

In questo senso di particolare utilità può essere la conoscenza dei problemi e delle motivazioni alla base delle segnalazioni di ADR da parte dei medici. A questo scopo l'European Pharmacovigilance Research Group, costituitosi nell'ambito dei progetti di ricerca europei (BIOMED), ha promosso un'indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza in 10 paesi europei. Tale ricerca si è articolata in due fasi, la prima conclusa nel 1996 (5, 6) e la seconda nel 1998. In questo lavoro vengono presentati i risultati di questa seconda fase dell'indagine relativamente ai medici italiani.

Metodi

Lo strumento scelto per condurre questa indagine è stato un questionario da inviare tramite posta ad un campione randomizzato di medici italiani.

Il questionario, elaborato dall'European Pharmacovigilance Research Group, è stato tradotto in italiano e in una prima fase testato su 20 medici scelti in modo randomizzato nella provincia di Verona. Apportate alcune modifiche rivelatesi indispensabili per adattare le domande alla realtà nazionale e verificato che il tempo necessario per la compilazione era di circa 5-10 minuti, il questionario è stato inviato a 500 medici scelti random, garantendo la distribuzione regionale, dall'elenco nazionale degli iscritti all'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri italiani nel 1996 e di età inferiore a 65 anni. Lo accompagnava una lettera in cui venivano illustrati gli scopi dello studio che invitava il medico a compilare il questionario e a rispedirlo entro 15 giorni utilizzando una busta preaffrancata. In caso di ritorno per destinatario sconosciuto il medico selezionato veniva sostituito da un altro nominativo scelto sempre casualmente dalla stessa lista. In caso di mancata risposta dopo 1 mese dall'invio veniva spedita nuovamente una copia del questionario accompagnata da una lettera di sollecito. L'indagine è stata condotta tra settembre 1997 e gennaio 1998.

Il questionario era costituito da 8 domande a scelta multipla volte a chiarire il livello di conoscenza dei medici italiani del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza e degli scopi della segnalazione spontanea ed anche a comprendere il loro comportamento nel contesto della segnalazione spontanea stessa.

Risultati

I medici che hanno compilato ed inviato il questionario sono stati 164, pari al 32,8% del campione selezionato. Il 58,5% dei rispondenti erano medici ospedalieri, il 34,1% Medici Generali mentre il restante 7,4% era costituito da medici specialisti o operanti nei servizi sanitari di base. L'età mediana era di 42 anni (range: 31-61), con l'88% circa del campione rientrante nella fascia 30-50 anni.

I medici che hanno affermato di aver diagnosticato durante la propria attività almeno una ADR rappresentano il 75,6% del campione, senza differenza tra i Medici Generali e gli ospedalieri (rispettivamente 78,5% e 75%). Solo il 15,3% dei 124 medici che hanno diagnosticato una ADR ha comunicato l'evento al Ministero attraverso le ULSS o le Aziende Ospedaliere. L'adesione al sistema nazionale di raccolta risulta essere relativamente maggiore da parte dei medici di famiglia rispetto agli ospedalieri (rispettivamente 18,2% e 13,9%).

Nella Tabella 1 sono descritti in dettaglio i motivi della mancata segnalazione da parte dei medici. Le ragioni addotte sono state soprattutto la notorietà o la banalità della reazione rilevata, l'incertezza sulla correlazione farmaco-evento indesiderato e la scarsa conoscenza del sistema nazionale di segnalazione,

in particolare su come si deve fare la segnalazione. Da notare che mentre la dubbia relazione farmaco-evento è importante per il 57,5% dei medici di famiglia contro il 38,6% dei colleghi ospedalieri, per questi ultimi pesa maggiormente la non conoscenza del sistema nazionale di raccolta delle ADR (39,1% per gli ospedalieri verso 25% per i Medici Generali).

Un dato interessante emerge dall'analisi delle risposte alla domanda in cui veniva chiesto quali tra 16 ipotetiche situazioni cliniche avrebbero indotto il medico ad inviare una segnalazione di reazione avversa da farmaci: solo in 8 situazioni almeno il 50% dei medici si sarebbe comportato secondo quanto consigliato dalle linee guida dell'OMS. Come si può vedere in Tabella 2 dalla maggior parte viene considerato importante segnalare gli eventi gravi (noti o sconosciuti che siano), mentre maggiore incertezza si osserva nel caso di reazioni non note (per lo specifico farmaco o per la classe terapeutica) e di reazioni indotte da farmaci di recente commercializzazione.

Ciò concorda con la percentuale relativamente bassa (pari al 29,9% dei rispondenti) di medici che afferma di conoscere le linee guida su quali reazioni avverse segnalare.

Infine non sembra incidere sulla disponibilità a segnalare un ADR il fatto che il farmaco sospetto sia stato prescritto al paziente da un altro medico (solo il 15,8% non lo segnalerebbe), o se il farmaco è stato assunto dal paziente di sua iniziativa (solo il 9,1% non invierebbe la segnalazione).

Discussione

I risultati di questa indagine, condotta a distanza di due anni dal primo lavoro di questo tipo a livello nazionale (5), non evidenziano cambiamenti nell'atteggiamento dei medici italiani nei confronti della segnalazione spontanea.

La percentuale di medici che ha risposto al questionario è leggermente superiore allo studio del 1996 (32,8% contro 25,8%), ma questo aumento è verosimilmente da attribuirsi alla lettera di sollecito, inviata dopo 1 mese a tutti coloro che non avevano ancora inviato il questionario, visto che in seguito alla prima comunicazione solo il 12% del campione aveva risposto. Anche se si può pensare che abbiano contribuito alcuni problemi tecnici (quali per esempio imprevidi postali, l'invio dei questionari all'indirizzo di casa piuttosto che della sede lavorativa, la selezione anche di medici non più in servizio o non coinvolti nella prescrizione di farmaci) è certo che la bassa adesione all'iniziativa conferma la scarsa attenzione da parte della classe medica italiana al problema della segnalazione delle ADR.

La diagnosi di una ADR è esperienza comune alla maggior parte dei medici, ma solo il 15% ha ritenuto necessario comunicare tale evento al Ministero della Sanità tramite la ULSS di appartenenza. Questo

dato, in ogni caso, è superiore a quello che emerge dall'analisi del numero delle segnalazioni nel nostro paese (2).

D'altra parte la Tabella 1 evidenzia una scarsa conoscenza del sistema della segnalazione spontanea che giustifica almeno in parte il livello di sottosegnalazione. Infatti nonostante quasi l'80% dei medici sappia che è necessario segnalare gli eventi indesiderati da farmaci, il 40% circa non sa come deve essere fatta questa segnalazione e il 37% non è a conoscenza del fatto che esiste un sistema nazionale di raccolta di queste segnalazioni. Inoltre più del 45% dei medici ritiene importante essere sicuro della relazione causale farmaco-reazione per segnalare. A questo proposito è bene ricordare che si dovrebbero segnalare anche i semplici sospetti, perché è dal concentrarsi di segnalazioni di un dato evento (qualsiasi situazione clinica sfavorevole) durante il trattamento con un certo farmaco che nasce l'ipotesi che si tratti di una reazione avversa. L'eventuale relazione di causalità viene solo successivamente stabilita con studi ad hoc (per esempio caso-controllo o di coorte).

Nell'indagine italiana del 1996 era emerso che rispettivamente il 90% e l'82% dei medici ritenevano necessario che venissero fornite delle linee guida su quali reazioni segnalare ed indicati quali farmaci monitorare. Infatti dal momento che l'obiettivo della segnalazione spontanea è di fornire un precoce segnale d'allarme per le reazioni gravi e per quelle non identificate prima della commercializzazione del farmaco sarebbe più utile che i medici si concentrassero sulla segnalazione di reazioni gravi per i farmaci conosciuti e di ogni reazione per i farmaci più nuovi. Invece, nonostante le linee guida suggerite dal Committee on Safety of Medicines inglese (Tabella 3) siano accettate internazionalmente e siano state riportate dal Bollettino di Informazione sui Farmaci fino ad ottobre 1997, nel decreto legislativo 44/97 viene ribadito che si devono segnalare tutte le reazioni avverse per qualsiasi farmaco. Dalla poca chiarezza su questo aspetto derivano le risposte riportate in Tabella 2: mentre le reazioni gravi verrebbero segnalate almeno dalla metà dei medici, molta incertezza rimane nei confronti di eventi sconosciuti o correlati a farmaci di recente immissione in commercio.

Rispetto ad altri paesi europei, quali Gran Bretagna, Francia, Danimarca e Svezia, dove da tempo sono state attivate diverse iniziative in favore della farmacovigilanza, in Italia si nota una minor conoscenza e partecipazione al sistema, anche se le difficoltà messe in luce dal nostro studio sono comuni ai medici di tutte le nazioni (6).

Il decreto legislativo 44/97 sulla farmacovigilanza ha comportato sicuramente un aumento nel numero di segnalazioni di eventi avversi da farmaci inviate al Ministero della Sanità. Nel Veneto e Lombardia, ad esempio, si è registrato un incremento di circa il 100% dal 1996 al 1997. I dati che emergono da questa indagine, condotta dopo sei mesi dall'entrata in vigore del decreto, e dal confronto con l'indagine precedente dimostrano però che non è sufficiente un intervento di tipo legislativo per adeguarsi agli altri paesi europei, ma che è necessario favorire un'operazione di crescita culturale su cui innestare il sistema di farmacovigilanza. Alcuni interventi utili potrebbero essere:

raccolta ed analisi delle segnalazioni a livello periferico, tramite centri regionali o interregionali che mantengano rapporti di collaborazione da una parte con i medici e gli altri operatori sanitari e dall'altra

con il centro nazionale;

costante informazione di ritorno ai medici segnalatori;

iniziative di educazione pre e post laurea sul tema della farmacovigilanza;

maggior visibilità del sistema (es. invio costante delle schede di segnalazione ai medici, iniziative seminariali, creazione reti computerizzate, ecc.);

migliore comunicazione nella sua globalità.

Questo studio è stato finanziato da un grant della "Commission of the European Communities under the BIOMED 2" (Project number BMH4-CT95-0467).

Indirizzo di riferimento:

G.P. Velo

Istituto di Farmacologia

Policlinico Borgo Roma

37134 - Verona

Tel. 045-500408/Fax 045-581111

E-mail: gpvelo@farma.univr.it

Bibliografia

1. Graille V., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L., "Drug vigilance: opinion survey among residents of a university hospital, Therapie", 49(5): 451-4; 1994.

2. Conforti A., Leone R., Moretti U., Guglielmo L., Velo G.P., "Spontaneous reporting of adverse drug reactions in an Italian Region: six years of analysis and observations", *Pharmacoep and Drug Safety*, 4: 129-135, 1995.
3. Cosentino M., Leoni O., Banfi F., Lecchini S., Frigo G., "Attitudes to adverse drug reaction reporting by practitioners in a Northern Italian district", *Pharmacol Res*, 35(2): 85-8; 1997.
4. Moride Y., Haramburu F., Requeio A.A., Begaud B., "Under-reporting of adverse drug reactions in general practice", *Br J Clin Pharmacol*, 43(2): 177-81; 1997.
5. Leone R., Conforti A., Moretti U., Guglielmo L., Velo G.P., "Indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza", *SIMG*, 1: 18-21; 1996.
6. Belton K.J. and the European Pharmacovigilance Research Group, "Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union", *Eur J Clin Pharmacol*, 52: 423-427, 1997.

Tabella 1

Motivazioni addotte per giustificare la mancata segnalazione di ADR osservate. Ciascun medico poteva indicare più motivi

% MMG* % Osp** % Totale

Consideravo la reazione troppo

nota da meritare di essere segnalata 70,0 68,4 68,9

Consideravo la reazione troppo

banale da meritare di essere segnalata 75,0 49,1 56,6

Ero incerto sul fatto che la reazione

fosse stata provocata da un farmaco 57,5 38,6 45,3

Non sapevo come fare la segnalazione 40,0 40,3 39,6

Non ero a conoscenza dell'esistenza di un sistema

nazionale di raccolta delle reazioni avverse da farmaci 25,0 39,1 36,8

Non ero a conoscenza della necessità di segnalare 17,5 22,8 20,8

Considero la segnalazione di reazioni avverse da

farmaci un procedimento eccessivamente burocratico 22,5 22,8 20,8

Non ho abbastanza tempo per

segnalare le reazioni avverse da farmaci 10,0 14,0 12,3

Avevo il timore che la segnalazione potesse essere

utilizzata per un procedimento legale contro di me 2,5 3,5 2,8

* MMG: Medici Generali;

** Osp: medici ospedalieri

Tabella 2

Comportamento dei medici rispetto alla decisione di inviare una segnalazione di ADR in alcune ipotetiche situazioni cliniche. Nella relativa domanda era specificato che in ogni situazione il paziente non aveva altri problemi medici e non prendeva altri farmaci

Ipotetiche situazioni cliniche¹ Invio segnalazione (%)

sì no non so

Trombosi venosa profonda in una paziente di 22 anni

che assume da tre mesi un contraccettivo orale* 57.9 31.6 10.5

Coma ipoglicemico, con ospedalizzazione, in un diabetico

insulino dipendente precedentemente ben controllato* 22.1 59.6 18.3

Pancreatite acuta in un maschio di 55 anni in cura

da sei settimane con un antidepressivo triciclico* 50.3 19.0 30.7

Agranulocitosi in un paziente di 65 anni

che ha assunto spironolattone per tre mesi* 46.2 17.4 36.4

Mialgia in un paziente di 40 anni che ha assunto per sei

mesi una nuova statina (inibitore del HMG CoA riduttasi)^ 25.6 26.3 48.1

Perdita di peso in un paziente di 44 anni dopo 8 settimane

dall'inizio della terapia con un nuovo antidepressivo^ 17.5 44.3 38.2

Rash morbilliforme in un paziente in cura da 6 giorni

con amoxicillina per una infezione delle vie urinarie 38.6 53.3 8.1

Caviglie gonfie in un paziente iperteso

che ha assunto un calcio antagonista per 4 mesi 22.5 67.4 10.1

Infiammazione della lingua in un paziente che

assume da 2 settimane un nuovo antiepilettico§^ 33.6 32.8 33.6

Ipertricosi locale in un paziente che ha utilizzato

per 3 mesi un nuovo antifungino per via topica§^ 37.7 30.0 32.3

Angioedema dopo 1 giorno di trattamento

con un nuovo ACE-inibitore*^ 63.2 16.5 20.3

Broncospasmo in un paziente asmatico dopo l'assunzione

di una dose di un nuovo beta-bloccante selettivo*[^] 59.7 26.9 13.4

Temporaneo disturbo del gusto durante

l'assunzione di dosi regolari di paracetamolo§ 16.2 61.4 22.4

Dispepsia durante trattamento con loperamide 7.6 66.4 26.0

Morte improvvisa ed inaspettata di un paziente 10 giorni

dopo l'inizio di una terapia con un nuovo antipsicotico*[§] 72.6 8.9 18.5

Colite pseudomembranosa in un paziente che assume

da 3 settimane un nuovo inibitore della pompa protonica*[§] 47.0 18.2 34.8

1 Sulla base delle linee guida dell'OMS andrebbero segnalate le situazioni in corsivo in quanto: * evento grave, [^] nuovo farmaco, § evento sconosciuto.

Tabella 3

Linee guida sulla segnalazione spontanea

Nuovi farmaci (identificati dall'anno di commercializzazione e dal consumo):

Segnalare tutte le reazioni sospette (cioè qualsiasi evento indesiderato o inaspettato), anche quelle meno gravi, che siano apparentemente attribuibili al farmaco.

Farmaci conosciuti:

Segnalare in particolare le reazioni sospette gravi, includendo quelle mortali, a rischio della vita, disabilitanti o che provocano ospedalizzazione.



