

Farmacovigilanza e segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR): strumento utile per l'attività del medico e per migliorare la salute del cittadino

■ **Andrea Salvetti**¹

¹ Medico Medicina Generale, Grosseto. Presidente S.I.M.G. Toscana, Area del Farmaco

ABSTRACT

Reporting of suspected Adverse Drug Reactions (ADRs), that is to say an unwanted and negative event associated with the use of a medication, is an important problem that involves health professionals. Reducing and preventing ADRs can contribute in decreasing Hospital costs and improving patients safety. For this reason, it is essential for the physicians to reach a deep knowledge of such reactions, to prevent some of the medication errors connected to drugs prescription. Many cases, from thalidomide to cerivastatin and rofecoxib, are emblematic. Not only the pre-marketing, but also the post-marketing stage, can help to discover important previously unavailable data about major adverse events.

Keywords: Adverse Drug Reactions (ADRs), pharmacovigilance, tizanidine

*Pharmacovigilance and reporting suspected Adverse Drug Reactions (ADRs).
Pratica Medica & Aspetti Legali 2007; 1(2): 93-97*

■ INTRODUZIONE

La valutazione della sicurezza di un farmaco comprende la messa in atto di tutta una serie di informazioni che comprendono:

- studi pre-clinici;
- trial clinici (pre- e post-marketing);
- segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADRs);
- studi epidemiologici (caso-controllo e di coorte);
- dati raccolti per altri scopi (statistiche nazionali e internazionali, banche dati di prescrizioni e di *outcomes* clinici).

A volte sono necessari decenni per poter affermare, con alta probabilità, che un farmaco immesso in commercio è sicuro per la maggior parte delle persone a cui viene somministrato. Infatti esiste sempre la possibilità che uno stesso farmaco venga somministrato alla medesima persona, ma in condizioni fisiche diverse, come la contemporanea assunzione di altri farmaci o medicinali o alimenti. Quindi la fase post-marketing, con la conseguente segnalazione di un possibile danno

causato da un farmaco (ADRs), rappresenta un momento strategico importante e può essere considerato come un classico sistema di segnale il cui scopo principale è quello di fornire il più presto possibile l'allarme di un possibile rischio.

La valutazione del ruolo determinante di un farmaco nella comparsa di una ADR rappresenta un classico processo diagnostico. Si propone anche come una difficile diagnosi differenziale, perché bisogna escludere che altri fattori possano aver causato quella ADR. È quindi necessario enfatizzare l'importanza che il medico sia consapevole di ogni segno o sintomo presenti già prima di iniziare il trattamento, per evitare che questi vengano erroneamente ricondotti ad ADR. Lo studio di Green [1] ha evidenziato l'incidenza di effetti avversi anche nei pazienti trattati con placebo, ottenendo il curioso risultato che gli effetti collaterali nei soggetti trattati con placebo erano sovrapponibili a quelli a cui era stato somministrato il farmaco. Dallo studio era infatti emerso che il 58% dei soggetti che ricevevano un placebo avevano accusato uno o più effetti collaterali durante il trattamento al punto che le infermiere, ignare di ciò che si stava somministrando, richiesero, per alcuni soggetti, la

Assicurarsi che il farmaco prescritto sia quello acquistato dal paziente
Assicurarsi che il farmaco sia stato realmente assunto
Verificare che la reazione abbia avuto inizio dopo, e non prima, l'assunzione del farmaco
Determinare l'intervallo di tempo tra inizio del trattamento farmacologico e inizio della reazione avversa
Interrompere la somministrazione del farmaco (<i>dechallenge</i>) e monitorare le condizioni del paziente, osservando se vi è miglioramento della sintomatologia
Se è possibile, somministrare nuovamente il farmaco (<i>rechallenge</i>) e osservare se la reazione ricompare. È evidente che ciò non è sempre fattibile. Inoltre vi è sempre la possibilità che l'iniziale esposizione al farmaco desensibilizzi il paziente e che pertanto l'ADR non compaia alla successiva esposizione
Utilizzare la propria esperienza clinica e la letteratura relativa alle ADRs per conferma. Consultare anche l'Azienda produttrice del farmaco
Tenere presente la possibilità di interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo e farmaco-mezzi diagnostici, poiché molti pazienti, specie se ospedalizzati, assumono più farmaci
Quantificare, ove possibile, la concentrazione del farmaco nell'organismo. Alcuni farmaci permangono nell'organismo per settimane dopo che la somministrazione è stata interrotta

Tabella I. Regole da adottare, secondo quanto proposto dalla FDA (Food and Drug Administration), per una corretta valutazione di una reazione possibilmente correlata a un farmaco

sospensione del trattamento a causa degli effetti apparentemente tossici del medicamento. Molte ADRs possono insorgere attraverso le stesse vie fisiologiche e patologiche delle normali malattie, ovvero la comparsa di segni e sintomi che possono sfociare in vere e proprie patologie. Ad esempio, la cefalea può rappresentare un disturbo legato a cervicofagia, traumi, vasculopatie, patologie endocraniche, processi infettivi, alterazioni metaboliche, ipertensione arteriosa ed endocranica, ma può anche essere dovuta all'assunzione di farmaci, come ad esempio i nitrati [2-3]. Saper cogliere un segnale che può provenire da una sospetta reazione avversa al farmaco o ad una interazione tra farmaci significa a volte interpretare alcuni segni o sintomi lamentati dal nostro paziente come attribuibili a una patologia iatrogena piuttosto che a una diversa malattia e quindi scongiurare quei problemi con la "semplice" sospensione del farmaco o riduzione della sua posologia (Tabella I).

■ DESCRIZIONE DEL CASO

Si riporta il caso [4] di una donna di 76 anni, di razza caucasica, affetta da ipertensione arteriosa, in trattamento farmacologico con ramipril 5 mg/die, amlodipina 5 mg/die e furosemide 25 mg/die da circa un anno con buon controllo dei valori pressori. Gli esami ematochimici e l'ECG, effettuati di recente, mostravano valori nella norma. Qualche giorno prima, mentre eseguiva alcuni lavori domestici, la donna aveva lamentato un improvviso dolore in regione lombare destra irradiato

alla coscia omolaterale come da lombosciatalgia. Una recente Rx rachide lombosacrale aveva evidenziato una discopatia L4-L5 e L5-S1. All'esame clinico effettuato dal suo medico curante era stato rilevato uno spiccato dolore lombare irradiato alla coscia con segno di Lasegue positivo a destra (grado 6 della scala VAS, *Visual Analogical Scale*) e assenza di segni di deficit motori e/o sensitivi in tutto l'arto inferiore destro.

Il medico ricorda che recentemente la paziente si era recata presso il suo studio lamentando una fastidiosa dispepsia con pirosi che si attenuava con l'ingestione del cibo; in quell'occasione le aveva prescritto un antiacido che la paziente aveva assunto per una settimana circa per poi interromperlo, data la scomparsa della sintomatologia. Anche per tale motivo viene proposto un trattamento farmacologico con sola tizanidina alla dose di 2 mg/die, accompagnato da riposo domiciliare, per 7-10 giorni in attesa di una rivalutazione della sintomatologia e di eventuali ulteriori accertamenti che non potevano essere effettuati in quel momento a causa del dolore.

Dopo 24 ore dall'assunzione del farmaco la paziente, accanto a un modesto miglioramento della sintomatologia dolorosa, lamenta vomito e cefalea con alcuni episodi lipotimici. Il medico riscontra PA = 100/70 mmHg in clino- e ortostatismo con frequenza cardiaca ritmica pari a 76 battiti/min.

La tizanidina non era mai stata somministrata in precedenza alla paziente; ella inoltre non assumeva prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari o simili. Il medico curante, sospettando che tale reazione indesiderata possa essere attribuibile al "nuovo" farmaco introdotto, ne sospende la somministrazione. Nei giorni successivi la paziente non lamentò più episodi simili (*dechallenge* positivo) e, a seguito di riposo domiciliare, la lombosciatalgia si risolse.

■ GLI ASPETTI CLINICI

Tizanidina è un farmaco miotonolitico ad azione elettiva sul midollo spinale che si è dimostrato efficace sia nelle forme di spasticità muscolare acuta, sia nella spasticità muscolare cronica di origine spinale e cerebrale. Reazioni ipotensive, quali lipotimia e cefalea, sono previste nel foglietto illustrativo delle specialità medicinali contenenti tizanidina e devono considerarsi attese. Non è "atteso" il vomito, ma sono riportati genericamente disturbi gastroenterici, anche se con frequenza rara. La frequenza di fenomeni ipotensivi (7-12%) non è risultata significativamente superiore a quella osservata in pazienti trattati con placebo o farmaci di confronto.

Dalla valutazione di possibili interazioni tra tizanidina e gli altri farmaci assunti dalla paziente, secondo quanto descritto nel presente caso clinico, emergono alcuni dati interessanti. In letteratura, alcuni *case report* descrivono fenomeni ipotensivi marcati in pazienti trattati con tizanidina e già in trattamento con ACE-inibitori (in particolare lisinopril), per cui in tali casi si richiede un monitoraggio più stretto. L'interazione con agenti anti-ipertensivi è un'eventualità prevista nel foglietto illustrativo della tizanidina ed è pertanto attesa [5,6].

È tuttavia importante sottolineare possibili interazioni a livello del metabolismo non riportate nel foglietto illustrativo, ma osservate nella fase post-marketing durante trattamento con tizanidina. La biodisponibilità orale di questo farmaco è ridotta a causa di un intenso metabolismo di primo passaggio, mediato da una frazione del citocromo P450 (CYP1A2): l'uso concomitante di farmaci inibitori di questo citocromo (ad es. fluvoxamina, chinoloni) può indurre un drastico aumento dei livelli di tizanidina, producendo un fenomeno ipotensivo marcato. Anche il succo di pompelmo è capace di inibire questo citocromo, anche se attualmente in letteratura non sono descritti casi di interazione succo di pompelmo-tizanidina [7-9].

■ GLI ASPETTI LEGALI

Dietro una prescrizione "affrettata" o effettuata senza pensare a una eventuale patologia iatrogena a volte si nasconde l'errore medico, che può essere prevenuto conoscendo il possibile meccanismo d'azione del farmaco in quella determinata circostanza. Secondo una metanalisi del 2002 [10], su un totale di 1.410 ricoveri per ADRs ben 407 erano prevedibili e di questi l'87,9% era a carico di pazienti anziani.

Una recente revisione apparsa sul *British Journal of Clinical Pharmacology* nel 2006, mostra che la percentuale di ricoveri ospedalieri dovute ad ADRs prevedibili è di circa il 4%. Più della metà è dovuta a quattro gruppi di farmaci (FANS, diuretici, antiaggreganti e anticoagulanti). Il 32% di tali ricoveri era da attribuire a errori di prescrizione, il 22% a cattivo monitoraggio, il 33% a scarsa compliance [10].

In Italia il Ministero della Salute, attraverso la Dottoressa Rosetta Cardone, della Programmazione Sanitaria, partendo da un'indagine su strutture pubbliche dotate di specifiche Unità Operative di rischio clinico (17% nel 2002 e 28% nel 2005), ha prodotto un elenco di eventi sentinella che devono far sospettare l'errore interno (Tabella II).

Nel caso in esame, il medico curante non ha iniziato la terapia farmacologica con un FANS, come in genere succede, sia per la pregressa piroisi, sia per la possibile interazione tra FANS e farmaci anti-ipertensivi, specie nelle persone anziane, con il risultato di una diminuita efficacia dell'ACE-inibitore (ramipril) [11]. Se ciò si fosse verificato, avrebbe generato confusione nella imputabilità dell'effetto collaterale, che si sarebbe potuto ascrivere a uno o a più farmaci. Al contrario, per come è stata condotta la terapia farmacologica, risulta evidente che gli episodi lipotimici possono essere solamente attribuibili alla tizanidina e alle sue possibili interazioni con gli altri farmaci assunti.

Procedura chirurgica in paziente sbagliato
Procedura chirurgica in parte del corpo sbagliata (lato, organo o parte)
Suicidio in paziente ricoverato
Strumento o altro materiale lasciato all'interno del sito chirurgico che richieda un successivo intervento o ulteriori procedure
Reazione trasfusionale conseguente ad incompatibilità ABO (codice ICD9CM: 999.6)
Decesso, coma o gravi alterazioni funzionali derivati da errori di terapia associati all'uso di farmaci
Decesso materno o malattia grave correlata al travaglio e/o parto
Violenza o maltrattamento su paziente
Mortalità in neonato sano di peso > 2.500 g entro 48 ore dalla nascita
Ogni altro evento avverso che causa morte o gravi danni indicativo di malfunzionamento del sistema e che determina una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del servizio sanitario

Tabella II. Eventi sentinella individuati dal Ministero della Salute che devono far sospettare l'errore interno

Utilizzare molecole ben conosciute non sempre significa essere al riparo da reazioni avverse, perché la vera sperimentazione del farmaco inizia nel momento della sua assunzione: ogni giorno il medico diventa uno sperimentatore (in)consapevole e un professionista che non si espone a ipotetici "rischi" probabilmente non è nemmeno un buon medico. Va tuttavia distinto il rischio evitabile da quello legato all'imponderabile della professione medica.

Il comportamento professionale del medico curante della signora del caso in esame pare pertanto corretto sia per l'esame delle possibili interazioni farmacologiche testimoniate dalla letteratura internazionale, sia per le maggiori possibilità dell'insorgenza di queste nelle persone anziane, in cui, pertanto, è sempre da preferire una monosomministrazione, sia per l'immediata sospensione della farmaco imputato della ADRs.

Pensare che l'insorgenza di alcuni "disturbi e problemi" lamentati da un paziente, comparsi dopo l'assunzione di uno o più farmaci, possa essere legato a questi ultimi, rappresenta un primo processo diagnostico, che permette di escludere o di accertare una patologia iatrogena e quindi di potere intervenire in modo più semplice del previsto: basta sospendere quel farmaco per vedere se la reazione scompare o si attenua o permane (*dechallenge*) e, se possibile, risomministrare quel farmaco per vedere se quella reazione ricompare (*rechallenge*).

■ CONCLUSIONI

Il caso pratico riportato dimostra come, conoscendo i possibili effetti collaterali di un farmaco e le possibili interazioni farmacologiche, è possibile

prevenire ADRs che, anche se talvolta non sono gravi, come appunto quelle del caso sopraesposto, possono invece in alcuni casi risultare serie e fatali. È importante accompagnare ogni prescrizione del farmaco a una accurata anamnesi farmacologica, per raccogliere informazioni utili circa pregresse reazioni avverse a un farmaco, ma nel mondo reale della pratica clinica quotidiana spesso ci si trova di fronte a situazioni imprevedibili, non evidenziate nella fase di pre-commercializzazione del farmaco, e in cui il paziente, spesso anziano con polipatologie e politrattato, viene esposto a molti farmaci che possono interagire tra loro provocando a volte aumento o diminuzione dell'effetto farmacologico atteso.

Nella Medicina Generale, il passaggio dalla letteratura e dai trial al mondo reale significa spesso che diventa necessario adeguare il farmaco al paziente, scegliendo la molecola e aggiustandone lo schema posologico in base alle caratteristiche di ogni singolo soggetto: il medico diventa quindi uno **sperimentatore (in)consapevole** nel momento in cui comprende anche le potenzialità, e non solo gli aspetti burocratico-amministrativi, della segnalazione di una ADR.

Ne consegue che, dopo l'immissione in commercio, il paziente (inconsapevolmente) e il medico (coscientemente o meno) si trovano nella condizione di continuare a sperimentare il farmaco [12]. Una segnalazione accurata delle sospette ADRs osservate rappresenta un momento cruciale dell'attività del medico perché solo così facendo è possibile informare tutta la comunità scientifica internazionale di una possibile ADR osservata nella pratica quotidiana ed evitare di incorrere una volta successiva nello stesso "errore" capitato in quella occasione; a volte, quindi, significa salvare una vita umana.

«Il principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di imparare dalla esperienza e condividere tale esperienza in modo che altri possano evitare che lo stesso evento indesiderato accada» [13].

■ BIBLIOGRAFIA

1. Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". *Ann Intern Med* 1964; 60: 255-65
2. Stephens MD. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1987; 1: 1-35
3. Lancot KL, Naranjo CA. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 142-7
4. Report SIMG Pharmasearch Toscana, Aprile 2005
5. Johnson TR, Tobias JD. Hypotension following the initiation of tizanidine in a patient treated with an angiotensin convertinase inhibitor for chronic hypertension. *J Child Neurol* 2000; 15: 818
6. Kao CD, Chang JB, Chen JT, Wu ZA, Shan DE, Liao KK. Hypotension due to interaction between lisinopril and tizanidine. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1840-3
7. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 598-606
8. Momo K, Doki K, Hosono H, Homma M, Kohda Y. Drug interaction of tizanidine and fluvoxamine. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 509-10

9. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ. Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 331-41
10. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge P. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 148-156
11. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf* 2003; 26: 983-9
12. Caputi A. La farmacovigilanza. Disponibile su <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/caputi/>
13. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1633-8

CORRESPONDING AUTHOR

Dott. Andrea Salvetti, e-mail: asalvett@tiscalinet.it