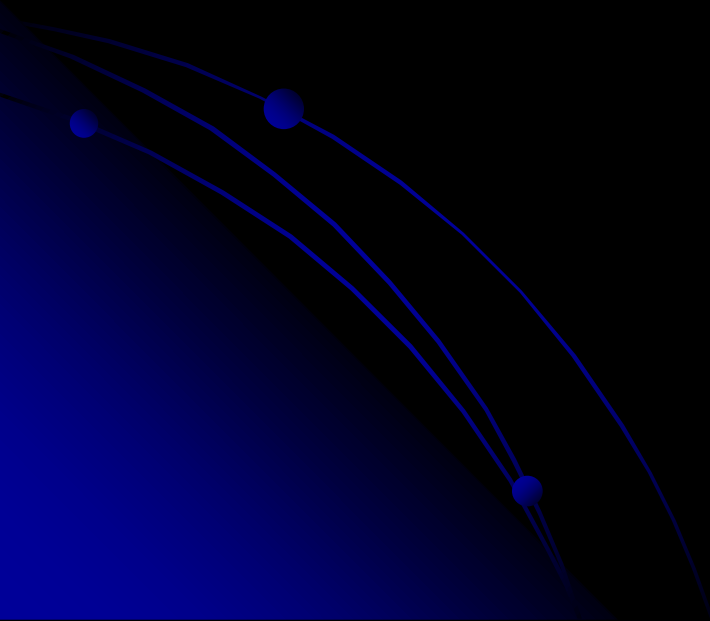


REAZIONI AVVERSE
(ADR= ADVERSE DRUG REACTIONS)



2. Evento avverso, reazione avversa ed effetti indesiderati sono la stessa cosa?

L'**evento avverso** è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco. Molti eventi avversi possono essere solo coincidenti o determinati da altre cause (conosciute o non conosciute) precedenti o contemporanee alla somministrazione del farmaco.

Una **reazione avversa**, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza del farmaco.

Un **effetto indesiderato** è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

<https://www.aifa.gov.it/>

Una reazione avversa è la risposta ad un prodotto medicinale nociva e non voluta.

Questo include reazioni avverse derivanti da :

- Uso del farmaco nei termini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio
- Uso del farmaco fuori dei termini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio incluso overdose, misuso, abuso ed errore terapeutico
- Esposizione professionale

Le reazioni avverse possono essere classificate in base a/alla:

gravità

lieve, moderata, grave

relazione di causalità (imputabilità)

Certa, probabile, possibile, improbabile, non classificata, inclassificabile

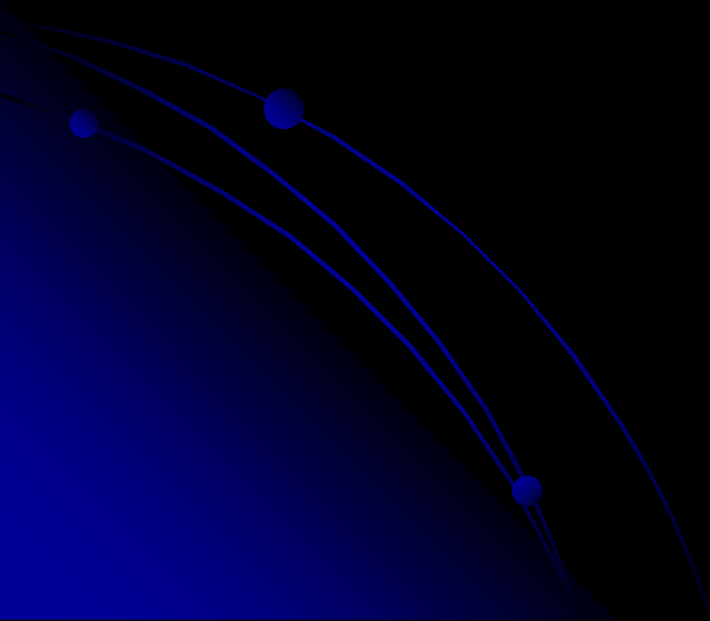
Tipo di risposta

Reazioni di tipo A (augmented), tipo B (bizzarre), tipo C (Chronic), tipo D (Delayed), tipo E (end of use), tipo F (failure)

Reazione avversa

suddivisione in base alla gravita

- Lieve
- Moderata
- Grave



Reazione avversa lieve

- Disturbi digestivi
- Mal di testa
- Disturbi muscolari
- Insonnia

Non sospensione
Non ritiro dal commercio

Reazione avversa moderata

- Reazioni cutanee
- Difficoltà di urinare
- Variazioni dell'umore e del comportamento
- Alterazioni ematiche e plasmatiche

Non sospensione
Non ritiro dal commercio

Reazione avversa grave

Qualsiasi evento medico spiacevole che:

- metta in pericolo la vita del paziente
- richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta
- determini una persistente o significativa disabilità o incapacità
- provochi la morte

La **relazione di causalità (IMPUTABILITA')** fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

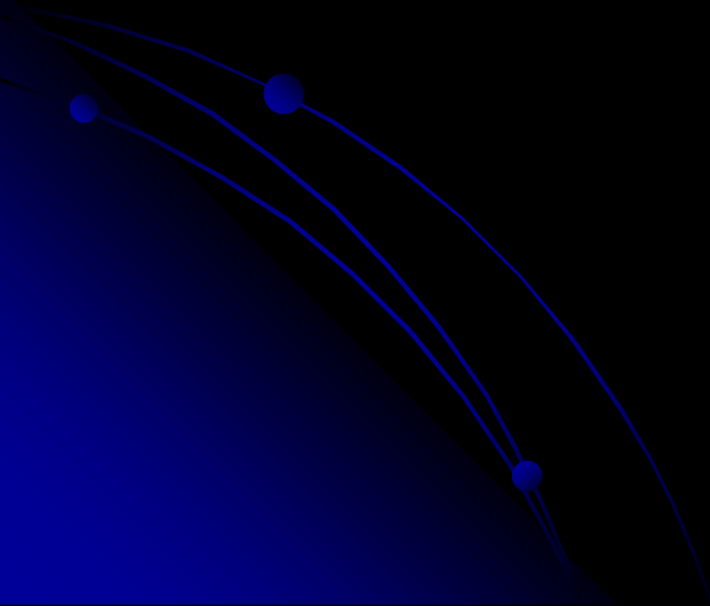
- **Certa**
- **Probabile**
- **Possibile**
- **Improbabile**
- **Non classificata**
- **Inclassificabile**

CERTA. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che **non può essere spiegato** dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. **La reazione deve migliorare con il dechallenge e ricomparire con il rechallenge.**

PROBABILE. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che **non può essere spiegato** dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. **La reazione deve migliorare con il dechallenge. Non è necessario il rechallenge perché la reazione avversa rientri in questa definizione.**

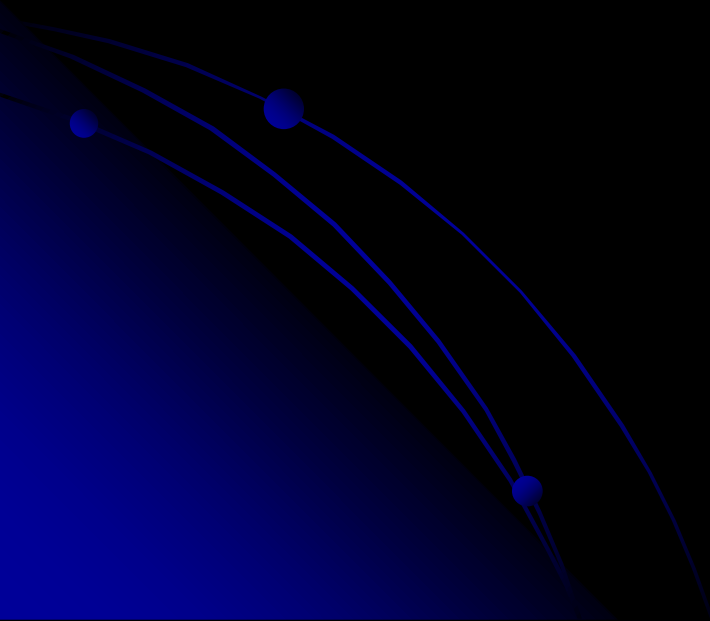
POSSIBILE

Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che **non può essere spiegato** dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. **Non è necessario avere informazioni sull'effetto del dechallenge.**



IMPROBABILE

Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una sequenza temporale dall'assunzione del farmaco che rende **improbabile una connessione causale** o in cui altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.



CONDIZIONATA / NON CLASSIFICATA

Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che viene riportato come una reazione avversa, che necessita di più dati per una appropriata valutazione o per la quale si stanno valutando dati ulteriori.

NON VALUTABILE / INCLASSIFICABILE

Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificata o supportata da altre informazioni.

ALGORITMO DI NARANJO

È un questionario (Naranjo et 1981) composto da **10 domande**, creato con lo scopo di determinare se una reazione avversa da farmaco è correlata al farmaco sospetto. Ad ogni risposta viene assegnato un punteggio. Al termine del questionario, in base al punteggio totalizzato, la correlazione farmaco-reazione avversa viene definita come:

- Molto probabile (≥ 9)
- Probabile (da 5 a 8)
- Possibile (da 1 a 4)
- Dubbia (≤ 0)

Si parla di *algoritmo* perché si tratta di una procedura standardizzata che permette di esaminare tutte le ADR nello stesso modo. Questo metodo viene utilizzato per tutti i farmaci, ma non i vaccini, che richiedono una procedura differente.

Un **algoritmo** è una strategia atta alla risoluzione di un problema, costituita da una sequenza finita di operazioni, che consente di risolvere tutti i quesiti di una stessa classe

ALGORITMO DI NARANJO

1) Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione?

Sì = +1; No = 0 ;Non so=0

2) L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?

Sì = +2; No = -1 ;Non so=0

3) La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?

Sì = +1; No = 0 ;Non so=0

4) La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?

Sì = +2; No = -1 ;Non so=0

5) Ci sono cause alternative?

Sì =-1;No =+2; Non so=0

6)La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di placebo?

Sì =-1;No =+1; Non so=0

7) Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?

Sì = +1;No = 0; Non so=0

8) La gravità della reazione era dose-dipendente?

Sì = +1;No = 0; Non so=0

9) Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?

Sì = +1;No = 0; Non so=0

10) L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?

Sì = +1;No = 0; Non so=0

- ≤ 0 : DUBBIA
- 1-4 :POSSIBILE
- 5-8 :PROBABILE
- ≥ 9 :molto probabile

Nel corso degli anni le classificazioni proposte per le reazioni avverse al farmaco (Adverse Drug Reactions - ADR) sono state diverse. In particolare, su proposta di **Rawlins e Thompson**, sono state classificate in:

1. reazioni di tipo A (*Augmented*),
2. reazioni avverse di tipo B (*Bizzarre*),
3. reazioni di tipo C (*Chronic*),
4. reazioni di tipo D (*Delayed*),
5. reazioni di tipo E (*End of use*)
6. reazioni di tipo F (*Failure*)

Tipi di ADRs

A (*Augmented*)

Relativamente frequente (1/100)

Prevedibile

Dose-dipendente

Può o non essere grave.
(Mortalità molto bassa)

È rara a dosi basse.

Può coincidere con disturbi relativamente frequenti

Esagerazione degli effetti terapeutici del medicamento
Interazioni farmacocinetiche

Tipi di ADRs

B (*Bizzarre*)

Idiosincrasiche, allergiche

Poco frequente (1/1000)

Non prevedibile

Dose-dipendente e non

È in molti casi seria ma reversibile

Predisposizione individuale (genetica o altro)

Non dovuta ad esagerazione degli effetti terapeutici del medicamento
Interazioni farmacocinetiche

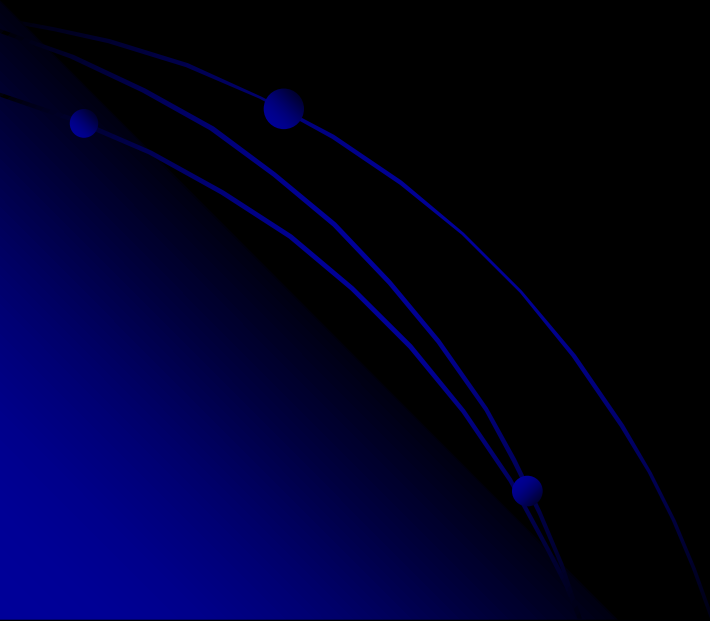
Tipi di ADRs

C (*Chronic*)

Avviene dopo trattamenti cronici o dopo intervalli di tempo causali

Non prevedibile

Spesso grave



Tipi di ADRs

D (*Delayed*)

Avviene dopo un lungo periodo di induzione

Inaspettate, imprevedibili

Gravi ed irreversibili

Effetti ritardati

Monitoraggi di eventi di prescrizioni

E (*End of use*)

Effetti fine trattamento

Poco frequente

Inaspettata

Dose-dipendente

Può essere seria ma reversibile

Tipi di ADRs

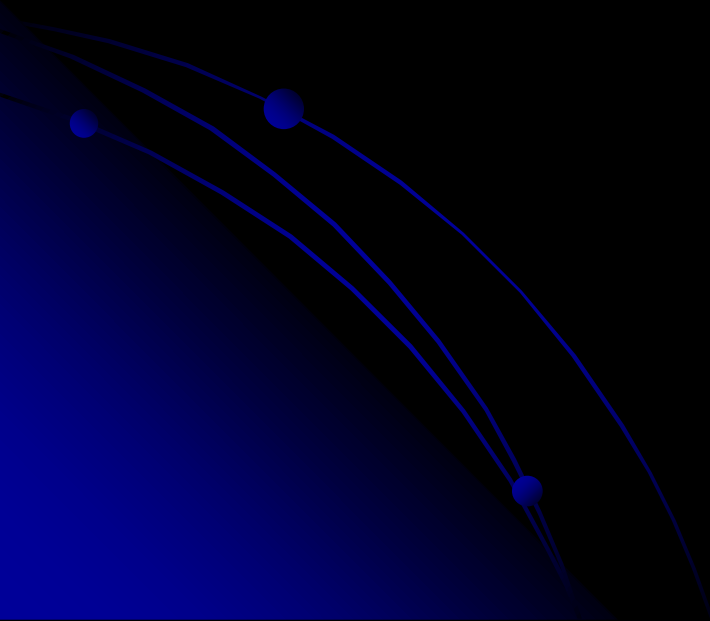
F (*Failure*)

Insuccesso terapeutico

Dose dipendente

Comune

Monitoraggi di eventi di prescrizioni



CLASSIFICAZIONE DELLE ADR DI RAWLINS E THOMPSON

TIPO DI REAZIONE	CARATTERISTICHE	METODOLOGIE PER L'IDENTIFICAZIONE	ESEMPI
TIPO A (<i>Augmented</i>) Dose-dipendente	Nota prima dell'immissione in commercio del farmaco Prevedibile Riproducibile sperimentalmente Comune Correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco Bassa mortalità	Trial clinici (fase III e IV) Studi di follow up Studi sperimentali Monitoraggio di eventi di prescrizione Rapporti aneddotici e spontanei	Sedazione da antistaminici H1
TIPO B (<i>Bizzarre</i>) Dose-indipendente	Difficile da identificare prima dell'immissione in commercio del farmaco Imprevedibile Rara Non correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco Alta mortalità	Segnalazione spontanea Monitoraggio di eventi di prescrizione Studio e sorveglianza caso-controllo Banca dati a morbidity e farmaco-utilizzazione e record linkage	Shock anafilattico da penicilline
TIPO C (<i>Chronic</i>) Dose e tempo dipendente	Dose e tempo dipendenti Rara Associata a fenomeni di accumulo del farmaco Grave e persistente	Studi caso controllo Studi di follow-up Banca dati a morbidity e farmaco-utilizzazione e record linkage Monitoraggio di eventi di prescrizione per lungo periodo.	aumentata incidenza di tumori al seno indotta da contraccettivi orali

