ATS Bergamo che Vorrei

BFV Bollettino di Farmacovigilanza della Rete Bergamasca

n.4/2020

anno IX - ott/nov/dic

EDITORIALE: Resistenza all'uso di farmaci antimicrobici

pag 3

Sospette ADRs registrate nel 3° Trimestre 2020 REPORT Rete Bergamasca

pag 4

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ATS Bergamo
ASST Bergamo Est / Bergamo Ovest / Papa Giovanni XXIII

HUMANITAS GAVAZZENI
HUMANITAS CASTELLI
POLICLINICO SAN PIETRO
POLICLINICO SAN MARCO
CASA DI CURA BEATO PALAZZOLO BERGAMO
HABILITA
CASA DI CURA SAN FRANCESCO
FERB

ats-bg.it
Trimestrale gratuito d'Informazione di Farmacovigilanza

Bollettino di Farmacovigilanza della Rete Bergamasca

Editore:
Agenzia di Tutela della Salute di Bergamo
24121 Bergamo - via Gallicciolli, 4
Coordinamento Editoriale:
Ufficio Relazioni con il Pubblico e Comunicazione Istituzionale
ATS Bergamo - ufficio.comunicazione@ats-bg.it
Coordinamento di Redazione:
Luciana Gandolfi - Samanta Sonzogni
Valeria Vacca - Claudia Berneri
Servizio Farmaceutico Territoriale
ATS Bergamo - fv@ats-bg.it
Progetto grafico e impaginazione:
Ufficio Relazioni con il Pubblico e Comunicazione Istituzionale
ATS Bergamo - antonella.allegretti@ats-bg.it
Stampa:
Agenzia di Tutela della Salute di Bergamo
24121 Bergamo - via Gallicciolli, 4
Tiratura:
500 copie stampate su carta FSC proveniente da foreste gestite in conformità ai rigorosi standard ambientali, economici e sociali definiti dal Forest Stewardship Council

Comitato Scientifico

Silvia BIGNAMINI
Direttore Sanitario Casa di Cura San Francesco
Callisto Marco BRAVI
Direttore Sanitario ASST Bergamo Ovest
Massimo CASTOLDI
Direttore Sanitario Humanitas Gavazzeni Bergamo
Gabriele Mario PEROTTI
Direttore Sanitario ASST Bergamo Est
Gianluca D'ADDETTA
Responsabile Farmacovigilanza ASST Bergamo Est
Luciana GANDOLFI
Responsabile Farmacovigilanza ATS Bergamo
Massimiliano GUZZETTA
Farmacista IOB - Gruppo San Donato
Alberto IMBERTI
Direttore Sanitario Casa di Cura Beato Palazzolo, Bergamo
Monia M.B. LORINI
Responsabile Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII
Emanuela OGGIONNI
Responsabile Farmacovigilanza ASST Bergamo Ovest
(fino a settembre 2020)
Arrigo PACIELLO
Direttore Servizio Farmaceutico Territoriale ATS Bergamo
Fabio PEZZOLI
Direttore Sanitario ASST Papa Giovanni XXIII
Cinzia SCOLARI
Responsabile Farmacovigilanza ASST Bergamo Ovest
GIOVANNI TAVEGGIA
Direttore Sanitario Habilita Sarnico
Carlo Alberto TERSALVI
Direttore Sanitario ATS Bergamo
Michele TUMIATI
Direttore Medico FERB

EDITORIALE

3 Resistenza all'uso di farmaci antimicrobici
a cura del Dott. Giorgio Fedrizzi

DAL TERRITORIO

4 Sospette ADRs registrate nel 3° Trimestre 2020
Report Rete Bergamasca

7 Vaccinazione "Anti-Covid-19":
dall'autorizzazione alla somministrazione
Per saperne di più

11 CASE REPORT

Mezzi di contrasto e rischio di reazioni di ipersensibilità:
valutazione, gestione e informazione
sono le prime precauzioni
ASST Bergamo Est

8 APPROFONDIMENTI

TOOL

15 Scheda Unica di Segnalazione di Sospetta Reazione Avversa (ADR) a farmaci o vaccini
Per Operatori Sanitari

ANNO IX
Ed. OTT-NOV-DIC 2020
Trimestrale gratuito
d'Informazione
di Farmacovigilanza

Tutti i diritti riservati. Distribuito con Licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale. Based on a work at www.ats-bg.it. Permessi ulteriori rispetto alle finalità della presente licenza possono essere disponibili presso urp@ats-bg.it.

prossimo numero: maggio 2021

ats-bg.it

Resistenza all'uso di farmaci antimicrobici

IL NOSTRO ESPERTO

Dott. **Giorgio FEDRIZZI**
Farmacista
Case di Cura San Francesco e Beato Palazzolo, Bergamo

La resistenza agli antimicrobici è il fenomeno per il quale un microrganismo risulta resistente all'attività di un farmaco antimicrobico, originariamente efficace per il trattamento di infezioni da esso causate. Il fenomeno può riguardare tutti i tipi di farmaci antimicrobici: antibatterici (antibiotici), antifungini, antivirali, antiparassitari. Il problema della resistenza agli antibiotici ha, al momento, il maggiore impatto nel nostro Paese, per il quale sono più urgenti le azioni di prevenzione e controllo.

Secondo l'OMS, l'AntiMicrobico Resistenza (AMR) rappresenta, oggi, una delle maggiori minacce per la salute pubblica a causa dell'impatto epidemiologico ed economico del fenomeno.

L'impatto epidemiologico è legato all'incremento della morbosità e della mortalità che si associa alle infezioni causate da batteri antibiotico-resistenti. Stime del governo britannico hanno calcolato che gli effetti dell'AMR causano circa 50.000 decessi ogni anno solo in Europa e negli Stati Uniti, a cui si aggiungono centinaia di migliaia di morti in altre aree del mondo. Nella stessa analisi è stato anche stimato che, in assenza di interventi efficaci, il numero di infezioni complicate nel 2050 potrebbe provocare la morte di 10 milioni di persone l'anno con una perdita economica cumulativa compresa tra i 20 e i 35 miliardi di dollari. La trasformazione dei ceppi batterici in organismi resistenti è un meccanismo evolutivo naturale, determinato da mutazioni del corredo genetico, in grado di proteggere il batterio dall'azione del farmaco. Rientra, quindi, nei processi di competizione biologica tra microrganismi basati sulla produzione di antimicrobici. I meccanismi di resistenza sono vecchi di miliardi di anni. Per ogni nuovo antimicrobico di origine naturale esiste già un meccanismo di resistenza presente in natura. L'introduzione degli antibiotici in ambito clinico umano ha generato un'ulteriore pressione selettiva in questi contesti, favorendo la selezione di microrganismi resistenti e l'acquisizione di geni di resistenza portati da elementi genetici mobili (ad es. plasmidi), che contribuiscono a diffondere la resistenza tra i batteri patogeni, facilitato in maniera ormai evidente anche dal degrado e dalla carente gestione ambientale. Infatti, i patogeni resistenti così selezionati, a loro volta, vengono rilasciati nell'ambiente e possono contaminare anche la catena alimentare. Oltre alla morbosità e mortalità documentata per vari tipi di infezioni (es. polmoniti, infezioni batteriemiche) e per vari tipi di patogeni resistenti (es. *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina - MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* multi farmaco resistente - MDR) in seguito al fallimento terapeutico o al mancato isolamento dei portatori all'interno delle strutture assistenziali, i pazienti rimangono contagiosi per un tempo più lungo, aumentando il rischio di diffondere microrganismi resistenti. Trattandosi spesso di pazienti fragili, la contagiosità rappresenta un ulteriore e importante elemento di attenzione.

L'AMR in ambito clinico è in aumento in molti Paesi e riguarda la maggior parte dei batteri patogeni.

Questa evoluzione rende problematica la terapia di molte infezioni, ed è aggravata dalla carenza di nuovi antibiotici, conseguente al rallentamento nella ricerca e sviluppo che si è verificato negli ultimi decenni in questo settore: questa condizione rischia di riportarci all'era pre-antibiotica e di compromettere la fruibilità di procedure mediche avanzate, come i trapianti di organi e tessuti, le terapie immunosoppressive, l'impianto di materiali protesici, che richiedono la disponibilità di antibiotici efficaci. Per tenere in considerazione queste problematiche molto critiche, all'interno della nostra Casa di Cura, appena prima del lock-down di marzo 2020, la collega farmacista aveva suggerito al CIO l'utilizzo di Fosfomicina e Neofuradantin come possibili alternative dei farmaci chinolonici utilizzati contro le infezioni delle vie urinarie, invitando i clinici a farne maggior uso per evitare i problemi di resistenza a questi farmaci. **Fosfomicina** (Monuril) è un antibiotico naturale che è stato proposto in quanto non è nota resistenza crociata con altre classi di antibiotici. **Neofuradantin** (nitrofurantoina) è un antibatterico con caratteristiche farmacologiche molto simili alla fosfomicina, anche se ha una struttura chimica completamente differente. Nel caso di Neofuradantin è noto che alcuni ceppi di Enterobacter e di Klebsiella sono resistenti. L'utilizzo di questi due composti rispetto ai chinolonici, in particolare **Levofloxacina** e **Ciprofloxacina**, è stato da inizio 2020 ad oggi molto rilevante, costituendo oltre un terzo del consumo di antibiotici di questa categoria. Questo dato non può essere confrontato con quello dell'anno precedente, data la forte disparità di situazioni cliniche verificatesi nei due anni, specialmente a causa della recente pandemia da SARS-COV-2. Conferma comunque la validità clinica della scelta, in un'ottica di diversificazione delle possibili terapie utilizzate per debellare le infezioni batteriche, scongiurando il più possibile le resistenze. Per altre tipologie di antibiotici non è stato possibile fare degli studi comparativi, ma certamente ciò verrà fatto più avanti, quando la situazione pandemica sarà in fase di esaurimento. ❑

—*Giorgio Fedrizzi*

Bibliografia

- *WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1*
- *Jim O'Neill, Wellcome Trust and UK Government. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. December 2014: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf*
- *PNCAR (Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza).*

I NOSTRI ESPERTI

Dott.ssa **Luciana GANDOLFI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ATS Bergamo

Dott.ssa **Claudia BERNERI**
Farmacista Esperta Farmacovigilanza
ATS Bergamo

Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

Dott. **Gianluca D'ADDETTA**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Bergamo Est

Dott.ssa **Emanuela OGGIONNI**
Farmacista Responsabile Farmacovigilanza
ASST Bergamo Ovest (fino a set 2020)

Dott.ssa **Cinzia SCOLARI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Bergamo Ovest

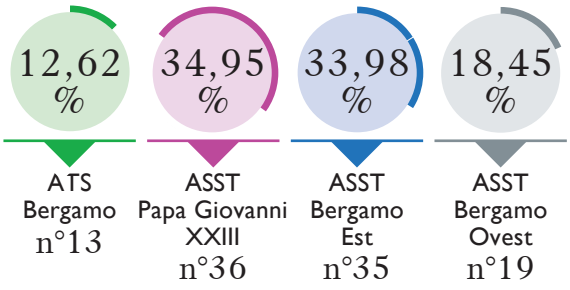
REPORT RETE BERGAMASCA

Sospette ADRs registrate nel 3° Trimestre 2020

—Testo di *Luciana Gandolfi, Claudia Berneri, Monia M.B. Lorini, Gianluca D'Addetta, Emanuela Oggionni* e *Cinzia Scolari*

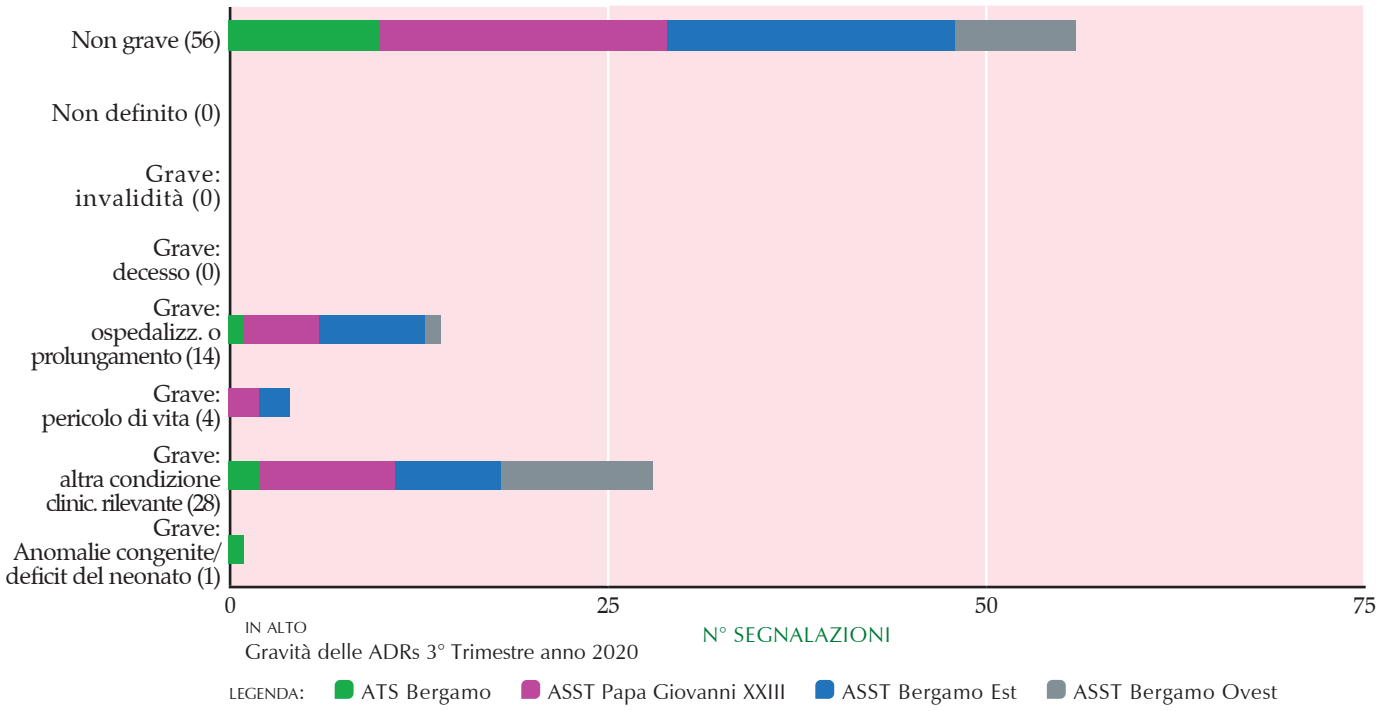
Numero delle segnalazioni

Durante il 3°Trimestre 2020 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte delle 3 ASST e dall'ATS appartenenti alla Rete Bergamasca 103 segnalazioni di sospette ADRs. ❑

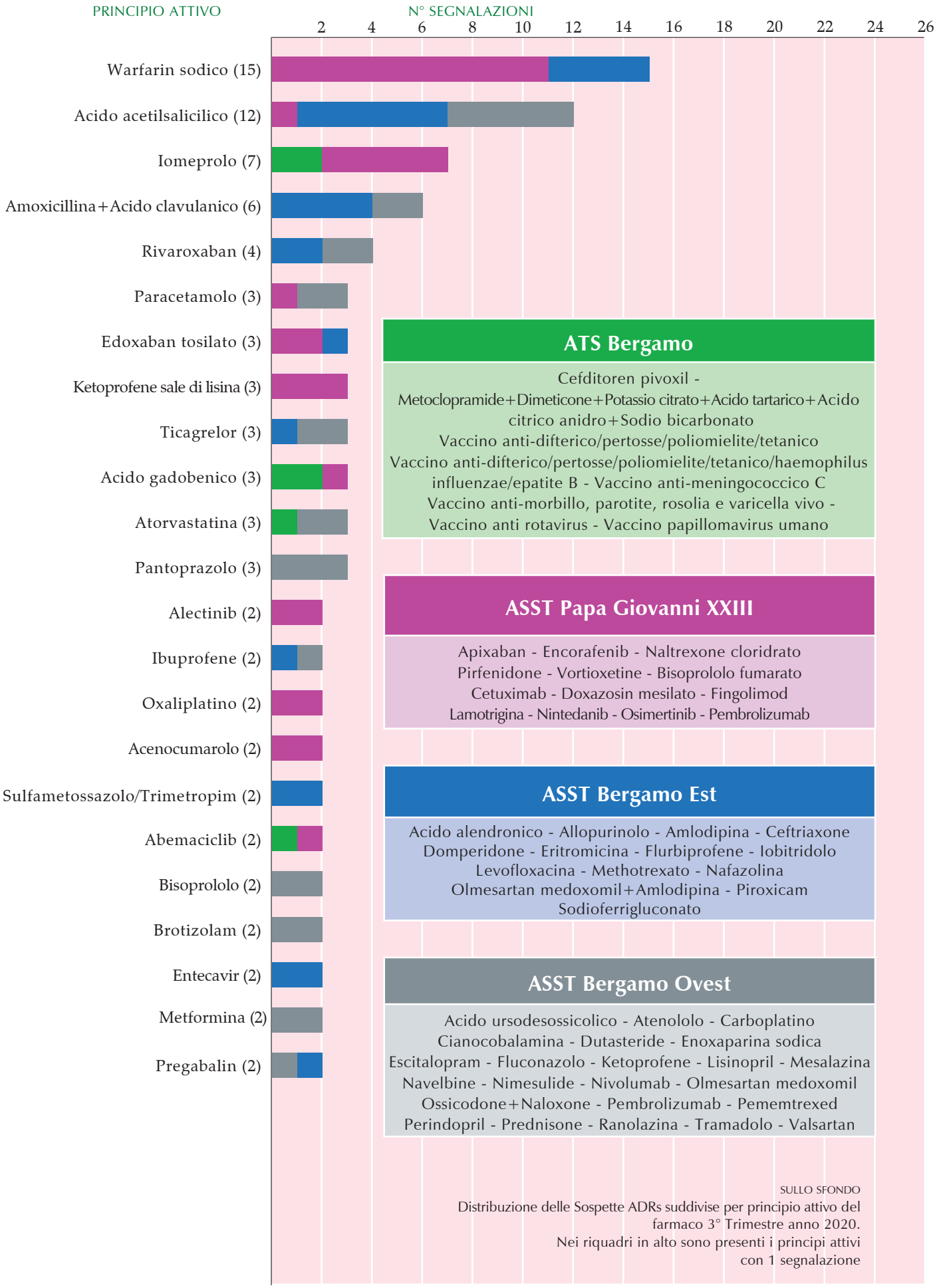


A DESTRA
Rete Bergamasca: Sospette ADRs registrate nel 3° Trimestre anno 2020

Analisi della gravità delle reazioni e dei farmaci sospetti



IN ALTO
Gravità delle ADRs 3° Trimestre anno 2020

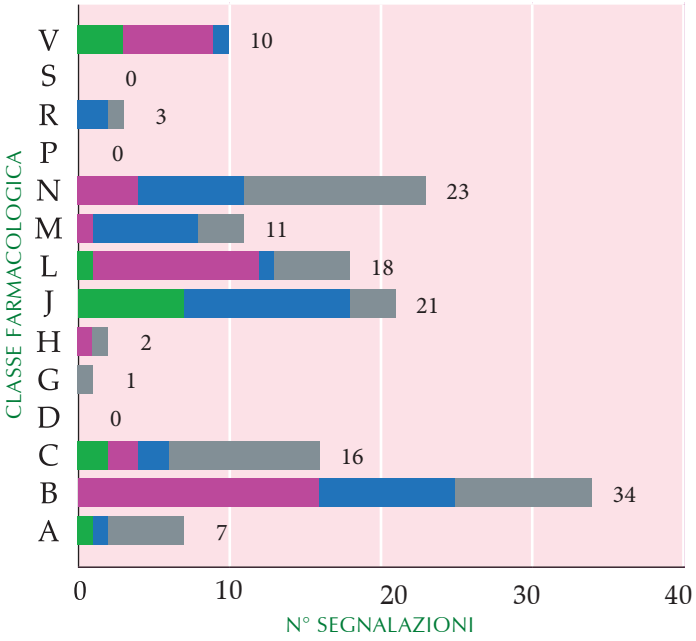


SULLO SFONDO
Distribuzione delle Sospette ADRs suddivise per principio attivo del farmaco 3° Trimestre anno 2020.
Nei riquadri in alto sono presenti i principi attivi con 1 segnalazione

continua a pag. 6

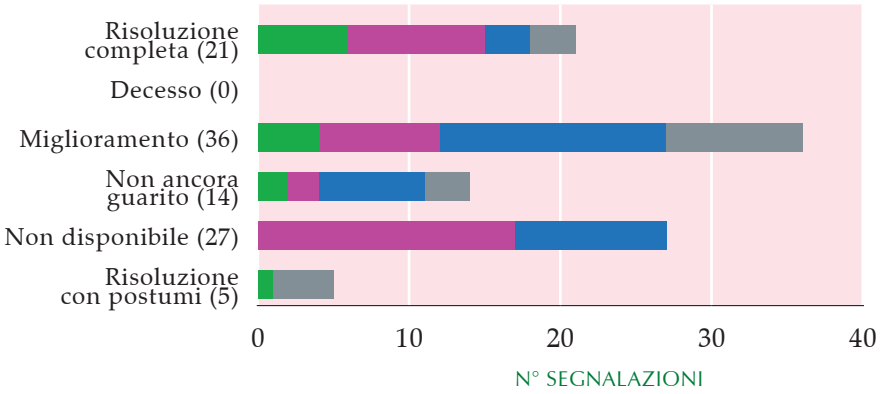
(continua da pagina 5)

IN BASSO
Distribuzione delle Sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) 3° Trimestre anno 2020



Il primo livello del codice ATC contiene il Gruppo Anatomico principale (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto).
In totale ve ne sono 14:
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo;
B - Sangue e organi emopoietici;
C - Sistema cardiovascolare;
D - Dermatologici;
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali;
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali;
J - Antimicrobici generali per uso sistemico;
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori;
M - Sistema muscolo-scheletrico;
N - Sistema nervoso;
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti;
R - Sistema respiratorio;
S - Organi di senso;
V - Vari

Analisi degli esiti degli eventi



A SINISTRA
Distribuzione ADRs suddivise per esito
3° Trimestre anno 2020

Analisi dei segnalatori e Analisi per sesso e fasce d'età

SEGNALATORI	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs
Farmacista	1	0	30	14
Medico	6	19	5	5
Altro operatore sanitario	0	17	0	0
Paziente/Cittadino	6	0	0	0
TOTALE	13	36	35	19

IN ALTO
I segnalatori 3° Trimestre anno 2020

SESSO	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs
Femmine	8	13	18	9
Maschi	5	23	17	10
Non Disponibile	0	0	0	0
TOTALE	13	36	35	19

IN ALTO
Segnalazioni suddivise per sesso 3° Trimestre anno 2020

IN BASSO
Segnalazioni suddivise per fasce d'età 3° Trimestre anno 2020

FASCE ETÀ	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	N° ADRs	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	N° ADRs	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	N° ADRs	ADRs GRAVI	ADRs NON GRAVI	N° ADRs
<1 mese	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 mese < 2 anni	1	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-11 anni	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
12-17 anni	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-64 anni	0	5	5	8	8	16	8	11	19	8	4	12
>65 anni	2	2	4	9	9	18	8	8	16	3	4	7
TOTALE	3	10	13	17	18	(*)36	16	19	35	11	8	19

(*) Per 1 paziente non è indicata l'età.

LEGENDA: ATS Bergamo · ASST Papa Giovanni XXIII · ASST Bergamo Est · ASST Bergamo Ovest

I NOSTRI ESPERTI

Dott.ssa **Luciana GANDOLFI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ATS Bergamo

Dott.ssa **Valeria VACCA**
Farmacista
ATS Bergamo

PER SAPERNE DI PIÙ

Vaccinazione "Anti-Covid-19": dall'autorizzazione alla somministrazione

—Testo di *Luciana Gandolfi e Valeria Vacca*

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) in data 22/12/2020 ha approvato Comirnaty, il primo vaccino "anti-Covid" autorizzato in Europa, sviluppato dall'Azienda farmaceutica Pfizer/Biontech e utilizzato in Italia dal 27/12/2020. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha seguito il via di Ema a stretto giro, approvando già il giorno dopo la distribuzione su tutto il territorio nazionale e prevedendo allo stesso tempo la somministrazione gratuita a tutti i cittadini in Italia, su base volontaria.
Comirnaty, così come tutti i vaccini in studio, è progettato per indurre una risposta che blocca la proteina Spike, fondamentale per l'attività del virus SARS-CoV-2 perché gli permette di penetrare nelle cellule e di infettarle. Comirnaty, rappresenta però una novità per la tecnologia utilizzata: racchiude al suo interno una molecola, chiamata RNA messaggero (mRNA), che contiene le istruzioni per produrre la proteina Spike. Le proteine prodotte stimolano il sistema immunitario, permettendogli di riconoscere la proteina Spike. Se, in un momento successivo, la persona vaccinata dovesse entrare nuovamente in contatto con il SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario identificherà il virus e sarà pronto a combatterlo.
L'mRNA del vaccino non resta nell'organismo ma si degrada poco dopo la vaccinazione.
Il vaccino COVID-19 Moderna mRNA - 1273 è il secondo vaccino Covid-19 autorizzato da AIFA in Italia il 7 gennaio 2021 e utilizzato dal 14/01/2021. Anch'esso, come il vaccino prodotto da Pfizer, contiene RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre la proteina Spike.
Il 29 gennaio 2021 AIFA ha autorizzato anche il vaccino anti Covid-19 di Astrazeneca, utilizzato dal 01/02/2021. È un vaccino a vettore virale che utilizza un virus (un adenovirus incompetente per la replicazione) per portare all'interno della cellula la sequenza del codice genetico che codifica per la proteina spike. Il sistema immunitario si attiva contro la proteina e produce degli anticorpi che, qualora il soggetto entrasse a contatto con il virus, lo proteggeranno dall'infezione.
L'ultimo vaccino approvato è quello prodotto dalla Jansenn di Johnson&Johnson, altri invece sono ancora in fase di studio.
La disponibilità di questi vaccini, meno di un anno dopo dalla scoperta del virus, rappresenta un grande successo, frutto di uno sforzo mai visto prima da parte della comunità scientifica, delle Agenzie regolatorie e delle istituzioni. Affinchè questa corsa contro il tempo potesse al contempo garantire la sicurezza e l'efficacia del vaccino, sono state messe a disposizione un gran numero di risorse umane ed economiche, così da raggiungere l'ambizioso traguardo senza saltare le normali fasi di studio e registrazione.
Per organizzare la campagna vaccinale il Ministero della Salute ha definito delle priorità, sulla base della probabilità e delle possibili conseguenze in caso di contagio. Inizialmente la campagna ha riguardato gli operatori sanitari, il personale e gli ospiti delle residenze per anziani e la popolazione over 80. Successivamente è stato coinvolto anche il personale scolastico e le forze armate; a breve verrà ampliata coprendo i pazienti più vulnerabili ed è prevista poi l'estensione ad altre fasce della popolazione, secondo gli stessi criteri, sino ad arrivare ad una copertura totale entro l'anno.
Le vaccinazioni sono state avviate simbolicamente il 27 dicembre 2020 ma hanno realmente avuto inizio con il nuovo anno. Alla data del 12/03/21, l'Italia ha superato 6.000.000 somministrazioni di vaccino dall'avvio della campagna, di queste, più di 950.000 dosi sono state effettuate in Regione Lombardia.
In provincia di Bergamo, al 13/03/2021 sono state registrate quasi 1.000 di somministrazioni.
La campagna vaccinale è organizzata in "hub", dove vengono conservate le dosi e "spoke" che rappresentano i centri vaccinali. In provincia sono coinvolte in prima linea l'ATS di Bergamo, alla regia, e tre hub costituiti dalle tre ASST del

continua a pag. 8

(continua da pagina 7)

Territorio: ASST Papa Giovanni XXIII nella città di Bergamo, ASST Bergamo Ovest, e l'ASST Bergamo EST, con i loro relativi centri vaccinali. Non sono però le uniche strutture in azione; le vaccinazioni vengono effettuate anche in altri spoke come le stesse RSA e, in occasione della vaccinazione degli insegnanti, anche presso Strutture e Case di Cura Private Accreditate.
Le tabelle nella pagine successive comparano i tre vaccini attualmente in commercio sulla base delle indicazioni presenti sui Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP) autorizzati da AIFA. Tutti i vaccini sono oggetto di studi estesi, al fine di garantirne la sicurezza ma, come per tutti i farmaci, possono insorgere reazioni avverse. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il secondo Rapporto di Farmacovigilanza sui vaccini COVID-19, riguardante i dati registrati nella Rete Nazionale (RNF) fino al 26 febbraio 2021. Le segnalazioni pervenute riguardano soprattutto il vaccino Pfizer/BioNTech Comirnaty (96%), il più utilizzato, in minor misura il vaccino Moderna (1%) e il vaccino AstraZeneca (3%). Complessivamente al 26 febbraio 2021 nella RNF sono state valutate 30.015 segnalazioni su un totale di 4.118.277 dosi somministrate per tutti i vaccini, con un tasso di segnalazione di 729 ogni 100.000 dosi.
Si evidenzia un tasso di ADRs – Adverse Drug Reactions più elevato di quello che abitualmente si osserva per altre vaccinazioni, per esempio quella antinfluenzale, comunque coerente con i risultati degli studi clinici e indicativo della "speciale" attenzione dedicata a questa vaccinazione. L'età media dei pazienti è di 46 anni, in linea con l'età media dei vaccinati, in gran parte operatori sanitari. Il 93,6% delle segnalazioni è riferito a eventi non gravi, già presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini. Per tutti e tre i vaccini gli eventi avversi più segnalati in RNF, per il 93% delle segnalazioni pervenute, sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea. Gli eventi sono insorti prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo (87% dei casi). Le segnalazioni gravi per le quali è in corso la valutazione del nesso causale con i vaccini, corrispondono invece al 6,1% del totale, con un tasso di 44 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino e dalla dose somministrata.
Raccogliere continuamente tutti i dati di sicurezza e le informazioni disponibili sull'uso dei vaccini in uso serve ad assicurare che nel tempo il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole, cioè a garantire che i benefici per la salute siano superiori agli eventuali rischi.
Un ampio numero di segnalazioni non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice di un'attenta attività di controllo svolta dal sistema di farmacovigilanza post marketing nel monitorare la sicurezza.
Cittadini e operatori sanitari hanno la possibilità di segnalare sulla piattaforma online www.vigifarmaco.it o scrivendo alla casella di posta dedicata fv@ats-bg.it
Una campagna vaccinale così estesa rappresenta un grande impegno per tutta la comunità ed è importante che venga svolta garantendo l'accesso alle conoscenze e alle cure per tutti i cittadini, nella speranza di voltare presto pagina. ❑

Fonte Dati:

- AIFA – *www.aifa.gov.it*

RCP Comirnaty
RCP COVID-19 Moderna
RCP COVID-19 Astrazeneca

Approfondimenti

In questo spazio indichiamo notizie, documenti, articoli pubblicati su riviste specializzate in tutela della salute o nella letteratura scientifica, di particolare interesse in tema di buon uso del farmaco e di Farmacovigilanza. ❑

- AIFA FAQ SUI VACCINI COVID E COMUNICAZIONI
  https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19
  https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19
- AIFA FARMACI UTILIZZABILI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA COVID-19
  https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19
- ISTITUTO SUPERIORE DELLA SANITÀ:
  SPECIALE COVID-19 FAKE NEWS
  https://www.iss.it/covid19-fake-news
- ANTIBIOTICO RESISTENZA IN EUROPA
  https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf
- ANTIBIOTICO RESISTENZA IN ITALIA
  https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2019

VACCINI ANTICOVID 19, AUTORIZZATI DA AIFA E EMA, SOMMINISTRATI SUL TERRITORIO NAZIONALE DAL 27 DICEMBRE 2020 AL 15 MARZO 2021

I 3 vaccini sono stati autorizzati con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questi medicinali.

VACCINO	COMIRNATY PFIZER	COVID-19 VACCINE MODERNA	COVID- 19 VACCINE ASTRAZENECA
Composizione	Flaconcino multidose da 6 dosi da 0,3 ml con 30 μg mRNA inserito in nano particelle lipidiche.	Composizione Flaconcino multidose da 10 (11)* dosi da 0,5 ml con 100 μg mRNA inserito in nano particelle lipidiche.	Flaconcini multidose contenenti 10 dosi da 0,5 ml (Adenovirus dello scimpanzé 2,5x108 unità infettive).
Eccipienti	((4-idrossibutil) azanediil) bis (esano-6,1-diil) bis (2-esildecanoato) (ALC-0315); 2-[(polietilenglicole)-2000]-N, N-ditetradecilacetammide (ALC-0159); 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), Colesterolo, Potassio cloruro, Potassio diidrogeno fosfato, Sodio cloruro, Fosfato disodico diidrato, Saccarosio, Acqua per preparazioni iniettabili.	Lipide SM-102, Colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000 DMG), Trometamolo, Trometamolo cloridrato, Acido acetico, Sodio acetato triidrato, Saccarosio, Acqua per preparazioni iniettabili.	L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, Magnesio cloruro esaidrato, Polisorbato 80 (E 433), Etanolo, Saccarosio, Sodio cloruro, Disodio edetato (diidrato), Acqua per preparazioni iniettabili.
Forma farmaceutica	Congelato da diluire con 1,8 ml di soluzione salina.	Congelato sospensione.	Sospensione iniettabile.
Indicazioni terapeutiche	Immunizzazione attiva per la prevenzione di Covid-19, **in soggetti di età pari o superiore a:**		
	16 anni.	**18 anni.**	**18 anni.** La circolare 0014358-07/04/2021-DGPRE-DGPRE-P del Ministero della Salute riporta "si rappresenta che è raccomandato un uso preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni" ad eccezione dei soggetti estremamente vulnerabili (*vedi allegato 1*).
Somministrazioni	Intramuscolare	Intramuscolare	Intramuscolare
Posologia	2 dosi (da 0,3 ml ciascuna) a distanza di 3 settimane.	2 dosi (da 0,5 ml ciascuna) a distanza di 28 gg.	2 dosi separate da 0,5 ml ciascuna. La seconda dose deve essere somministrata da 4 a 12 settimane (da 28 a 84 gg) dopo la prima dose.
	Non sono disponibili dati sull'intercambiabilità di un vaccino con altri vaccini anti-Covid-19 per completare il ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di vaccino anti-Covid-19 devono ricevere una seconda dose dello stesso per completare il ciclo di vaccinazione. **Popolazione pediatrica** - La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16/18 anni non sono state ancora stabilite. I dati disponibili sono limitati.		

* in chiaro il numero minimo di dosi per flaconcino, in parentesi le dosi possibili.

segue→

ALLEGATO 1 - Persone con patologie per le quali viene raccomandato preferenzialmente l'utilizzo di vaccino a mNRA

PERSONE ESTREMAMENTE VULNERABILI - Intese come persone affette da condizioni che per danno d'organo pre-esistente, o che in ragione di una compromissione della risposta immunitaria a SARS-CoV-2 hanno un rischio particolarmente elevato di sviluppare forme gravi o letali di COVID-19, a partire dai 16 anni di età (come definizione indicata in tabella)

AREE DI PATOLOGIA	DEFINIZIONE
Malattie respiratorie	Fibrosi polmonare idiopatica; altre patologie che necessitino di ossigenoterapia.
Malattie cardiocircolatorie	Scompenso cardiaco in classe avanzata (IV NYHA); pazienti post shock cardiogeno.
Condizioni neurologiche e disabilità (fisica, sensoriale, intellettiva, psichica)	Sclerosi laterale amiotrofica; sclerosi multipla; paralisi cerebrali infantili; pazienti in trattamento con farmaci biologici o terapie immunodepressive e conviventi; miastenia gravis; patologie neurologiche disimmuni.
Diabete/altre endocrinopatie severe quali morbo di Addison	Soggetti over 18 con diabete giovanile, diabete di tipo 2 e necessitano di almeno 2 farmaci ipoglicemizzanti orali o che hanno sviluppato una vascolopatia periferica con indice di Fontaine ≥3.
Fibrosi cistica	Pazienti da considerare per definizione ad alta fragilità per le implicazioni respiratorie tipiche della patologia di base.
Insufficienza renale/patologia renale	Pazienti sottoposti a dialisi.
Malattie autoimmuni – immunodeficienze primitive	Grave compromissione polmonare o marcata immunodeficienza e conviventi. Malattie autoimmuni con associata immunodepressione secondaria a trattamento terapeutico e conviventi.
Malattia epatica	Pazienti con diagnosi di cirrosi epatica.
Malattie cerebrovascolari	Evento ischemico-emorragico cerebrale che abbia compromesso l'autonomia neurologica e cognitiva del paziente affetto. Persone che hanno subito uno "stroke" nel 2020 e per gli anni precedenti con ranking ≥ 3.
Patologie onco-ematologiche ed emoglobinopatie	Pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure e conviventi. Genitori di pazienti sotto i 16 anni di età. Pazienti affetti da talassemia e anemia a cellule falciformi.
Sindrome di Down	Tutti i pazienti con sindrome di Down in ragione della loro parziale competenza immunologica e della assai frequente presenza di cardiopatie congenite sono da ritenersi fragili.
Trapianto di organo solido e di cellule staminali emopoietiche (in lista di attesa e sottoposti a trapianto emopoietico dopo 3 mesi dal trapianto ed entro 1 anno dalla procedura).	Trapianto di organo solido o emopoietico al di fuori delle tempistiche specificate, che abbiano sviluppato una malattia del trapianto contro l'ospite cronica in terapia immunosoppressiva e conviventi.
Grave obesità	Pazienti con BMI maggiore di 35.

(continua da pagina 9)

VACCINO	COMIRNATY PFIZER	COVID-19 VACCINE MODERNA	COVID- 19 VACCINE ASTRAZENECA
Limitazioni dell'efficacia del vaccino e piena efficacia	La vaccinazione potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.		
	7 gg dopo seconda dose (28 gg dalla prima).	Piena efficacia 14 gg dopo seconda dose (42 gg dalla prima).	La protezione inizia da circa 3 settimane dopo la prima dose. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 15 gg dopo la somministrazione della seconda dose.
Gravidanza	Valutare rischio Covid/beneficio.		
Allattamento	Non è noto se il vaccino sia escreto nel latte materno.		
Contro indicazioni	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.		
Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego	Sono stati segnalati casi di anafilassi.	È stata segnalata anafilassi.	---------
	Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino. Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose. **Reazioni correlate all'ansia** In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento. **Malattia concomitante** La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione. **Trombocitopenia e disturbi della coagulazione** Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare. ***Nota per Covid-19 Vaccine AstraZeneca -*** [È stata osservata molto raramente una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, in seguito alla vaccinazione con COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Ciò include casi severi che si presentano come trombosi venosa, inclusi siti insoliti come trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi della vena mesenterica e trombosi arteriosa, concomitante con trombocitopenia. La maggior parte di questi casi si è verificata entro i primi sette-quattordici giorni successivi alla vaccinazione e si è verificata in donne di età inferiore a 55 anni. Tuttavia ciò potrebbe riflettere l'aumento dell'uso del vaccino in questa popolazione. Alcuni casi hanno avuto esito fatale. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore alle gambe, dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici tra cui cefalea severa o persistente o visione offuscata dopo la vaccinazione oppure ecchimosi (petecchie) in una sede diversa da quella della vaccinazione dopo alcuni giorni, deve consultare immediatamente un medico]. **Soggetti immunocompromessi** L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi. **Durata della protezione** La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla. **Limitazioni dell'efficacia del vaccino** Come per tutti i vaccini, la vaccinazione potrebbe non proteggere tutti coloro che la ricevono.		
Effetti indesiderati	Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni sono state: • dolore in sede di iniezione (>80%), • stanchezza (>60%), • cefalea (>50%), • mialgia e brividi (>30%), • artralgia (>20%), • piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.	Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: • dolore in sede di iniezione (92%), • stanchezza (70%), • cefalea (64,7%), • mialgia (61,5%), • artralgia (46,4%), • brividi (45,4%), • nausea/vomito (23%), ¬ • tumefazione/dolorabilità ascellare (19,8%), • febbre (15,5%), • aumefazione (14,7%) e arrossamento (10%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sono state normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata. Complessivamente, l'incidenza di alcune reazioni avverse è stata più elevata nei gruppi di età inferiore: l'incidenza di tumefazione/dolorabilità ascellare, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito e febbre è stata maggiore negli adulti di età compresa tra 18 e <65 anni rispetto a quelli di età ≥65 anni. Le reazioni avverse sistemiche e locali sono state segnalate più frequentemente dopo la Dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1.	Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state: • dolorabilità in sede di iniezione (63,7%), • dolore in sede di iniezione (54,2%), • cefalea (52,6%), • stanchezza (53,1%), • mialgia (44,0%), • malessere (44,2%), • piressia (include lo stato febbricitante (33,6%) e febbre >38°C (7,9%)), • brividi (31,9%), • artralgia (26,4%), • nausea (21,9%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata e di solito si è risolta entro alcuni giorni dalla vaccinazione. Se confrontate con la prima dose, le reazioni avverse riferite dopo la seconda dose sono state più lievi e segnalate meno frequentemente. La reattogenicità è stata generalmente più lieve e segnalata meno frequentemente negli anziani (≥65 anni). Il profilo di sicurezza era coerente tra i partecipanti con o senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale; il numero di partecipanti sieropositivi al basale era 718 (3,0%).
Scadenza Flacone chiuso	*6 mesi a -90, -60°C*	*7 mesi -25 e -15°C*	*6 mesi a 2 – 8°C*
Scadenza Flacone decongelato	*5 gg tra 2 e 8°C*	*30 gg tra 2 e 8°C*	---------
Scadenza Flacone già perforato	*6 ore tra 2 e 30°C in seguito a diluizione*	*6 ore a 2-25°C*	*48 ore a 2 e 8°C - 6 ore tra 8 e 30°C (ricomprese nelle 48 ore)*

IL NOSTRO ESPERTO

Dott. **Gianluca D'ADDETTA**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Bergamo Est

ASST BERGAMO EST

Mezzi di contrasto e rischio di reazioni di ipersensibilità: valutazione, gestione e informazione sono le prime precauzioni

—Testo di *Gianluca D'Addetta*

Le reazioni di ipersensibilità ai Mezzi di Contrasto (MdC) utilizzati per fini diagnostici, sebbene si verifichino generalmente con frequenza rara (>1/10000 - >1/1000), possono avere esiti gravi e talvolta fatali; sono imprevedibili, possono verificarsi in pazienti mai esposti al MdC, ma anche in soggetti precedentemente esposti che non hanno mai manifestato alcuna reazione. Possono essere di natura allergica o simil-allergica e, nei casi più gravi, in assenza di un trattamento immediato, possono comportare pericolo di vita [1]. L'incremento del numero di indagini di diagnostica per immagini, e il relativo aumento nell'uso dei MdC, rendono tali farmaci fra i più utilizzati al mondo. Nonostante l'introduzione di MdC sempre più maneggevoli e sicuri, la presenza di alcune patologie rappresenta un fattore di rischio di potenziali reazioni avverse. Per tali motivi, l'impiego di MdC è considerato un atto invasivo e potenzialmente rischioso che richiede la valutazione anamnestica e la determinazione di alcuni parametri biochimico-umorali per individuare i soggetti a rischio [2-21].

Classificazione dei Mezzi di Contrasto (MdC)

Ad oggi si definiscono quattro classi di MdC relativamente alla osmolalità e al numero atomi di iodio/particelle in soluzione: Monomeri ionici e Monomeri non ionici, Dimeri ionici e Dimeri non ionici [2]. L'anello benzenico e lo iodio sono la migliore combinazione per un MdC di larga utilizzazione, in quasi tutte le situazioni cliniche [2].

MdC convenzionali (ionici, molto ipertonici, ad elevata osmolalità) - Questa categoria di MdC è definita ad alta osmolalità: ***High-Osmolality Contrast Agent*** (HOCA), molti degli effetti collaterali sono da imputare appunto all'osmolalità elevata delle soluzioni che è uno dei principali fattori implicati nella patogenesi delle reazioni da MdC iodato. Questa classe di farmaci, ormai è sostituita dai MdC non ionici a bassa osmolalità, e sono praticamente non più impiegati in clinica diagnostica salvo che in rari casi [2].

MdC non ionici a bassa osmolalità - I MdC a bassa osmolalità, o a osmolalità quanto più possibile simile a quella del plasma come i MdC non-ionici, ***Low Osmolality Contrast Agent*** (LOCA), dimostrano elevata efficacia diagnostica e bassa incidenza di reazioni avverse (ADR).

I vantaggi pratici dimostrati dai ***LOCA*** rispetto agli ***HOCA*** riguardano minore incidenza delle reazioni generali e di neurotossicità, di reazioni simil-allergiche (*allergic-like*) dette anafilattoidi, mostrando una migliore tollerabilità con riduzione di vomito, nausea, orticaria, edema delle mucose e minori effetti respiratori o cardiovascolari [2]. Il più ampio studio atto a stabilire la frequenza di eventi avversi è quello di Katayama (1990) eseguito su un campione (337.647 pazienti) suddiviso in due gruppi di pazienti sottoposti a indagine radiologica contrastografica con MdC rispettivamente ionico e non ionico. Lo studio mirava a verificare i vantaggi del MdC non ionico e l'importanza del fattore osmolalità nel ridurre l'incidenza delle reazioni avverse. Le reazioni avverse da MdC ionico risultavano quattro volte più frequenti di quelle da MdC non ionico, con un'incidenza rispettivamente del 12,66% vs il 3,13%. Ancora più marcata la differenza per le reazioni gravi o molto severe: l'incidenza era rispettivamente dello 0,22% vs 0,04%. Le conclusioni dello studio sono state confermate da altri studi (Palmer FJ 1988), e successivamente da Cochran (2002) [3].

Classificazione delle ADR e condizioni predisponenti

Le reazioni avverse indotte da un MdC si suddividono in: ■ **Chemiotossiche (tipo A):** tali reazioni sono dipendenti dalla dose e dalla concentrazione plasmatica del farmaco, perciò potenzialmente prevedibili. Sono influenzate dalle caratteristiche del MdC, come l'osmolalità, la viscosità, l'idrofilia; ■ **Anafilattoidi (tipo B, allergic-like)**: non dose-dipendenti, imprevedibili, che possono indurre il rilascio di istamina o altri mediatori biologici come serotonina, prostaglandine, bradichinina, leucotrieni, adenosina ed endotelina, solitamente attive nei fenomeni allergici. A seconda della loro severità le reazioni avverse vengono suddivise in: **lievi** (con frequenza del 5%): sapore metallico in bocca,

continua a pag. 12

(continua da pagina 11)

sensazione di calore, nausea e vomito, sudorazione, disestesia periorale, sensazione di testa leggera, dolore nella sede dell'iniezione, orticaria, emicrania; **moderate** (con frequenza dello 0,022%): persistenza e aumento di intensità dei sintomi minori, dispnea, ipotensione, dolore toracico; **severe** (con incidenza dello 0,0025%): tosse, starnuti, broncospasmo, ansia (sintomi minori). Inoltre: diarrea, parestesie, edema al volto, alle mani e in altri siti corporei, dispnea, cianosi, edema della glottide, ipotensione marcata, bradicardia, shock, edema polmonare, aritmie, midriasi, convulsioni, paralisi, coma, morte. Generalmente le reazioni che compaiono entro un'ora dall'iniezione del MdC sono **definite immediate**; se si verificano tra un'ora fino a sette giorni dalla somministrazione sono **definite ritardate**.

	REAZIONI AVVERSE	
	CHEMIOTOSSICHE	ANAFILATTOIDI
Prevedibili	Sì	No
Dose-dipendenti	Sì	No
Fattori di rischio	Cardiopatie, nefropatie, epatopatie, encefalopatie	Atopia, precedenti reazioni a Mdc
Pretrattamento con steroidi	Non efficace	Utilità discussa

Gli organi principalmente colpiti nelle reazioni chemiotossiche sono: il rene, il sistema nervoso centrale e l'apparato cardiovascolare. Il rene rappresenta il bersaglio privilegiato dei tossici poiché eliminati quasi completamente dall'emuntorio renale tramite la filtrazione glomerulare, il meccanismo tubulare di trasporto degli ioni può favorire l'entrata dei tossici all'interno delle cellule tubulari. Si pensi infatti come alla TC il rene sia l'organo a più elevato *contrast enhancement*. Le alterazioni meno accentuate per i LOCA, determinano solo raramente (meno dell'1%) disfunzione renale in soggetti senza precedenti disfunzioni d'organo [9-11].
I principali fattori di rischio per la nefrotossicità possono essere distinti e correlati: **al paziente**, e includono insufficienza renale cronica (IRC), disidratazione, diabete mellito associato a IRC, ipovolemia secondaria a scompenso cardiaco o sindrome nefrosica; **all'assunzione di farmaci nefrotossici**, FANS, aminoglucosidi, cisplatino; **alla procedura**, ripetute indagini in breve tempo, alte dosi di MdC. Fra le molteplici cause favorenti o aggravanti il rischio di reazione al MdC deve essere considerata la preesistente co-morbidità del paziente, più spesso in termini di patologia renale o cardiaca. L'incidenza di eventi avversi è in diretta proporzione alla severità della malattia sottostante. In una osservazione prospettica nazionale (*Campus Link*) di 56.671 casi di radiologia diagnostica invasiva e interventistica, la percentuale non solo delle complicanze, ma anche delle reazioni avverse è direttamente proporzionale alla classe di gravità clinica valutata nella scala ASA (1 normale; 5 massima gravità); per classificare lo stato clinico del paziente la scala ASA (*American Society of Anesthesiologist*) non utilizza esami di laboratorio o altri test, ma solo la valutazione clinica o anamnestica del paziente. La combinazione di diabete mellito e insufficienza renale aumenta il rischio di nefropatia da MdC di almeno il doppio rispetto al caso in cui vi sia solo l'insufficienza renale specie se aggravata dalla concomitante condizione di disidratazione (Becker J, 1991; Solomon R, 1998). È evidente come una latente o modesta insufficienza renale diventi più grave nelle condizioni di carenza di liquidi [2-8, 12, 13]. La nefropatia indotta da MdC, che consiste in un rapido deterioramento della funzione renale entro 48-72 ore dalla somministrazione intravascolare di MdC, è definibile come un aumento della creatinina plasmatica >0,5 mg/dL (≥44 μmol/L) o ≥25% rispetto ad un valore basale. Un aumento della creatinina del 5% a 12 ore dalla somministrazione del MdC rappresenta un indice predittivo di insufficienza renale. Il fattore di rischio più importante è l'IRC, [definita da un filtrato glomerulare (GFR) <60 mL/min/1,73m^2 o da una creatinina plasmatica persistentemente superiore a 1,5 mg/dL (≥132,6 μmol/L)]. Altri dati in letteratura confermano che l'IRC aumenta il rischio di nefropatia da MdC anche fino a 20 volte rispetto a condizioni di funzione renale normo rappresentata. Altri fattori di rischio, indicati sia nelle linee-guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR) che in quelle KDIGO sul danno renale acuto (AKI: Acute Kidney Injury) sono: disidratazione, età >75 anni, diabete, diabete in terapia con metformina (Thomsen HS et al Eur Radiol 9:738-740,1999), scompenso cardiaco, ipotensione, anemia, allergopatie. L'associazione di 2 o più fattori (ad esempio diabete e IRC) aumenta esponenzialmente il rischio correlato. I documenti di riferimento e linee guida internazionali emanati da gruppi di esperti di società scientifiche della radiologia e della nefrologia raccomandano la valutazione preliminare del rischio nefrotossico e il monitoraggio del rischio nefrotossico quando i pazienti sono esposti al MdC [13-18]. La nefropatia da MdC nella forma più grave è sostenuta dalla necrosi tubulare acuta. I precipitati proteici e il distacco delle cellule tubulari, bloccano i tubuli renali distali e sono responsabili della persistenza del MdC nell'ultrafiltrato, visibili radiologicamente come persistenza del nefrogramma renale per alcuni giorni con reni modicamente ingranditi per l'edema, senza dimostrazione dell'urina opaca nelle vie escretrici per l'arresto della diuresi. Il MdC non ancora filtrato è secreto con la bile per il fenomeno compensativo dell'emuntorio epatico. Tale grave compromissione, piuttosto rara, generalmente non induce un danno permanente ed entro **5-6 giorni** la diuresi si ripristina. Nelle osservazioni, tuttavia, la maggior parte dei casi si presentano con oliguria e con nefrogramma persistente per 24-48 ore, elevazione della creatininemia con picco dopo 3-5 giorni. L'analisi dell'urina dimostra: ridotta escrezione di sodio (nella oliguria),

scarsa proteinuria, cellule dell'epitelio tubulare, aggregati granulari e sedimenti amorfi. La filtrazione glomerulare ritorna nella norma in **7-10 giorni**. Come dimostrato da vari studi le misure più efficaci per ridurre la severità della nefropatia da contrasto sono rappresentate dalla scelta di un MdC non ionico a bassa osmolalità e dall'espansione del volume extracellulare ottenuta mediante infusione di soluzione salina (Allaqaband S. 2002). La nefropatia associata all'uso dei mezzi di contrasto viene significativamente ridotta con la somministrazione di soluzione isotonica (0,9% NaCl) rispetto alla soluzione ipotonica (0,45% NaCl) (Mueller C., 2002) [2]. Allo scopo di ridurre l'incidenza dell'insufficienza renale nei pazienti a rischio è opportuno pertanto assumere determinate precauzioni, come: identificare e correggere eventuali fattori di comorbidità, nei pazienti ad alto rischio usare MdC a bassa osmolalità, assicurare eventualmente un'adeguata idratazione da continuare per 24 ore dopo l'esecuzione dell'esame (attenzione nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra per evitare un edema polmonare), abolire la disidratazione prima della procedura, evitare, se possibile, il contemporaneo utilizzo di farmaci nefrotossici (steroidi, FANS, aminoglicosidi), nei pazienti con fattori di rischio calcolare un sufficiente intervallo di tempo prima di ripetere una successiva iniezione e comunque ridurre le dosi per quanto possibile, ricordare che l'incremento della concentrazione della creatinina è ritardato; nei pazienti dializzati programmare la seduta di emodialisi al termine dell'esame diagnostico [2].

Un ulteriore dato senza dubbio significativo è l'aumentata probabilità di avere reazioni avverse in quei pazienti che già in precedenza hanno manifestato intolleranza ai MdC, in particolare risulta aumentato di un fattore quattro il rischio di una reazione avversa grave. Di fondamentale importanza, dunque è anche in questo caso, un'anamnesi accurata volta a individuare allergie di grado severo e, in particolare, precedenti episodi di reazioni ai MdC, stati gravi di sofferenza miocardica, insufficienza cardiocircolatoria e insufficienza renale. Sulla base delle attuali linee guida internazionali emanate da gruppi di esperti di società scientifiche della radiologia e della nefrologia, si esprime la raccomandazione di eseguire una valutazione preliminare del rischio nefrotossico e il monitoraggio del rischio nefrotossico [2]. La premedicazione con corticosteroidi e antistaminici non danno la certezza assoluta sulla prevenzione di reazioni di ipersensibilità acuta associate ai **LOCA** e può in alcuni casi causare più di morbilità che benefici. La maggior parte dei pazienti con una storia di ipersensibilità può essere gestita efficacemente selezionando un MdC alternativo. I dati attualmente disponibili non sono sufficienti a dimostrare l'efficacia piena di una profilassi con antistaminici e/o corticosteroidi nel prevenire le reazioni (Marshall GD, 1991; Christiansen, 2002). Se la premedicazione con metilprednisolone ha ridotto l'incidenza dei segni minori, essa non ha ridotto l'incidenza delle reazioni più gravi (Lasser, 1994). Recentemente, studi suggeriscono che il test cutaneo può supportare la diagnosi di una reazione mediata da immunoglobuline E (IgE) e può anche aiutare a guidare la selezione di un MdC alternativo se è prevista una successiva esposizione. Inoltre, un protocollo di desensibilizzazione ha anche mostrato risultati promettenti nella prevenzione di reazioni ricorrenti, ma ancora in fase di valutazione. La modalità migliore per assicurare una corretta assistenza ai pazienti che abbiano manifestato una reazione avversa acuta e severa è somministrare un trattamento ad hoc nel primo minuto dalla comparsa dei sintomi (Laroche, 1998). I pazienti devono essere informati che le reazioni a insorgenza ritardata, per lo più eruzioni cutanee benigne entro una settimana dall'esposizione, sono comuni o più comuni delle reazioni acute [19, 20].

Nefroprotezione da Mezzo di Contrasto

I protocolli e le procedure aziendali applicate ai pazienti che verranno sottoposti a indagini che prevedono l'impiego di MdC per via endovenosa, raccomandano di discriminare fra pazienti con o senza IRC, e di attuare le dovute precauzioni mirate alla nefroprotezione, specialmente nei confronti dei pazienti già affetti da insufficienza renale. La valutazione del paziente che viene realizzata dallo specialista insieme al medico curante, prevede: la **determinazione della funzione renale** (per i soggetti in dialisi anche il consulto con il nefrologo); una **valutazione clinica** e l'eventuale sospensione o la variazione della posologia di farmaci che possono influenzare la funzionalità renale (diuretici, FANS, ACE inibitori e sartani, aminoglucosidi, metformina, chemioterapici soprattutto i derivati del platino), oppure l'assunzione di farmaci che supportano la nefroprotezione o l'introito di liquidi; la **valutazione dei fattori non modificabili** come l'età, il diabete, l'insufficienza cardiaca, malattie epatiche, trapianto d'organo; il **monitoraggio successivo** all'indagine, dopo 72 ore, della creatininemia e del valore di eGFR.

Caso Clinico

Un paziente caucasico di 84 anni, affetto da neoformazione stenosante del colon ascendente, in atto calo ponderale, celiaco, con ipertrofia prostatica benigna, malattia diverticolare del colon, insufficienza renale cronica, allergia ad ASA, accede in ambulatorio di Radiologia di Alzano L. per eseguire esame TC al torace/addome con l'impiego del MdC, al fine di valutare la neoformazione e programmare l'intervento chirurgico. Il paziente aveva già eseguito in passato esami tomografici con l'impiego di un MdC senza riscontrare nessun tipo di reazione post infusione acuta immediata o ritardata. Viene impiegato MdC Iobitridiolo (Xenetix®) infusione in endovena, somministrato a un dosaggio di 80 ml, e alla velocità di infusione di 3ml/min tramite accesso venoso 22 Gauche. Al termine della procedura d'esame si manifestano i primi segni e sintomi di uno shock emodinamico in cui si ri-

continua a pag. 14

(continua da pagina 13)

scontrano: tosse stizzosa, ipersudorazione, iperemia oculare, edema palbebrale, broncospasmo, dispnea, tachipnea, ipomobilità del torace, sìbili espiratori apicali, respirazione addominale; si ritiene necessario l'intervento del medico rianimatore che somministra metilprednisolone, furosemide, salbutamolo, digossima, ossigenoterapia. Il paziente viene trasferito in PS, con saturazione rilevata all'88%, ivi si applica un casco CPAP e si eseguono ulteriori esami ematochimici riscontrando un moderato incremento dei neutrofili, monociti, linfociti, iperglicemia, incremento della creatinina. Constatato il miglioramento del quadro polmonare e della saturazione (pO2 91%), ma visto il rapido peggioramento della funzionalità renale con valore di creatinina a 1,7 mg/dl si esegue il trasferimento al reparto di Medicina Generale. Durante la permanenza il miglioramento delle condizioni e il recupero dei parametri che ne avevano deciso per il ricovero, in concomitanza alla valutazione del medico anestetista, che rilascia il nulla osta per l'intervento chirurgico, con posto disponibile presso la rianimazione di Seriate in caso di necessità, permettono il trasferimento al reparto di chirurgia generale dell'ospedale di Alzano L. Espletati tutti gli accertamenti pre-operatori previsti, incluso tampone per il Covid-19 con esito negativo, si programma e si esegue intervento chirurgico in anestesia generale di emicolectomia allargata al trasverso medio per via laparotomica e biopsie peritoneali che accertano stadio IV di malattia (pT4a pN2a pM1C e mts peritoneali), il decorso postoperatorio è trascorso esente da complicanze medico-chirurgiche. Il paziente viene dimesso, e si programma il I ciclo di chemioterapia a base di fluoropirimidine.

Conclusioni

Al fine di ridurre il rischio di manifestazioni di ipersensibilità sia immediata che ritardata e programmare al meglio le azioni da mettere in atto, si sottolinea all'attenzione degli operatori sanitari che eseguono esami diagnostici con MdC le precauzioni da osservare prima dell'indagine e le procedure da eseguire nell'eventualità di insorgenza di ADR [22]. Una corretta anamnesi e l'applicazione rigorosa delle linee guida, insieme a un'approfondita valutazione di ogni singolo caso e alla scelta del MdC idoneo, possono ridurre il rischio d'insorgenza di ADR cui un paziente può incorrere. La valutazione scrupolosa sull'impatto delle patologie già esistenti, e sulle azioni migliori da attuare che includono anche gli esami di diagnostica più appropriati da programmare, risultano di importanza essenziale. Inoltre una corretta informazione al paziente, circa i rischi di una procedura diagnostica che si avvale di un MdC e sulla possibilità di comparsa di ADR sia a breve che a medio termine, comporterà il suo coinvolgimento attivo e la consapevolezza nel non sottovalutare alcuni sintomi e segni, ma anche a non creare ingiustificate preoccupazioni, responsabilizzando e incentivando alla comunicazione con il medico e alla successiva segnalazione, come anche indicato dall'AIFA nella Comunicazione di Sicurezza [21]. ❑

Bibliografia

(1) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2020-07-07_Comunicazione-AIFA_mdc.pdf/91288f5f-80b9-74f6-3455-6c1e2ac0ef0 (2) La Radiologia Medica - Radiol Med 107 (Suppl 1 al N. 4): 8-31, 2004 Edizioni Minerva Medica – Torino Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse G. P. Feltrin - M. Zandonà - V. Borile - C. Rettore - D. Miotto (3) Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media - H Katayama 1, K Yamaguchi, T Kozuka, T Takashima, P Seez, K Matsuura - Radiology . 1990 Jun;175(3):621-8 (4) Aspelin P et al: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 348: 491-499, 2003 (5) Barret BJ et al:A comparison of nonionic low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality during cardiac catheterisation. Engl J Med 326: 431436, 1992 (6) Barret BJ, Carlisle EJ: Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinate contrast media. Radiology 188: 171-178, 1993 (7) Bartolucci F et al: Reazioni tardive a un mezzo di contrasto radiologico (Iopamidolo-Bracco) Studio prospettico. Radiol Med 100: 273-278, 2000 (8) Cochran ST et al: Trends in adverse events from iodinated contrast media. Acad Radiol 9 (Suppl 1):S65-S68,2002. Cockcroft DW et al: Nephron. 16: 3141, 1976 (9) Mikkonen R: Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. Acta Radiol 36: 72-76, 1995 (10) Morcos SK: Contrast media induced nephrotoxicity. Br J Radiol 71: 357-365, 1998 (11) Morcos SK et al: Adverse reactions to iodinated contrast media. Eur Radiol 11: 1267-1275: 2001 (12) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Supp 2013;3:1-150 (13) Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2013;158:825-30 (14) Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. Canadian Association of Radiologists 2011 June 17:116 (15) Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE. Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:497-504 (16) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int 2012;2:1-138 (17) McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. Radiology 2013; 267:119-28 (18) Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2013;158:825-30 (19) Current Epidemiology and Management of Radiocontrast-Associated Acute- and Delayed-Onset Hypersensitivity: A Review of the Literature. Eric M Macy, MD, MS; Perm J 2018;22:17-072 (20) A. Wonnaparhown Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Mar;124(3):296-298.Epub 2020 Jan 13 (21) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2020-07-07_Comunicazione-AIFA_mdc.pdf/91288f5f-80b9-74f6-3455-6c1e2ac0ef02 (22) http://www.esur.org/guidelines/it/

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

*A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: **www.agenziafarmaco.it/it/responsabili**)*

1. INIZIALI PAZIENTE *Nome – Cognome*	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M ☐ F ☐	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE

1.a. PESO (kg) **1.b. ALTEZZA (cm)** **1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE**

1.d. GRAVIDANZA ☐ **sconosciuta** **1.e. ALLATTAMENTO**

☐ **1° trimestre** ☐ **2° trimestre** ☐ **3° trimestre** ☐ **SI** ☐ **NO**

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI *(*se il segnalatore è un medico)*

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:

☐ INTERAZIONE ☐ ERRORE TERAPEUTICO
☐ ABUSO ☐ MISUSO
☐ OFF LABEL ☐ OVERDOSE
☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:

GRAVE
☐ DECESSO
☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO
☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE
☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA
☐ ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO
☐ ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE

☐ **NON GRAVE**

9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (*riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti*):

11. AZIONI INTRAPRESE (*specificare*):

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20

10. ESITO DATA:

☐ RISOLUZIONE COMPLETA ADR
☐ RISOLUZIONE CON POSTUMI
☐ MIGLIORAMENTO
☐ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
☐ DECESSO
- ☐ dovuto alla reazione avversa
- ☐ il farmaco può avere contribuito
- ☐ non dovuto al farmaco
- ☐ causa sconosciuta

☐ NON DISPONIBILE

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO/I SOSPETTO/I (*indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici*

A) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare*)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

B) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare*)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

C) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare*)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

Prego, girare il foglio →

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (*le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente*)**:**

A:

B:

C:

22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (*indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici*

A) **23. LOTTO** **24. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare)*

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **26. DURATA DELL'USO:** DAL AL

27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

B) **23. LOTTO** **24. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare)*

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **26. DURATA DELL'USO:** DAL AL

27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (*le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra*)**:**

A: **B:**

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, *ecc. (specificare):*

33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI *(se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)*

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE E' STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: ☐ **Progetto di Farmacovigilanza Attiva** ☐ **Registro Farmaci**

☐ **Studio Osservazionale,** *specificare*: **titolo studio** **tipologia** **numero**

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE

☐ MEDICO MEDICINA GENERALE
☐ SPECIALISTA
☐ FARMACISTA
☐ CAV
☐ MEDICO OSPEDALIERO
☐ PEDIATRA LIBERA SCELTA
☐ MEDICO DISTRETTO
☐ INFERMIERE
☐ ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE *(i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)*

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX: E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

Le Schede una volta compilate, devono essere inviate:

- via e-mail **a fv@ats-bg.it** da parte degli **Operatori del territorio dell'ATS Bergamo** (Medici, Pediatri, Farmacisti operanti in Farmacie convenzionate e Parafarmacie, Operatori Sanitari operanti in Case di cura, RSA, RSD, Specialisti e singoli cittadini);
- ai **Responsabili di Farmacovigilanza di ogni Azienda Socio Sanitaria Territoriale**, presso il rispettivo Servizio di Farmacia Interna, quando le sospette ADRs sono raccolte dagli **Operatori Sanitari** in servizio nelle stesse.