

EFFICACIA DEGLI INTERVENTI PER MIGLIORARE LA SEGNALAZIONE DI ADRs DA PARTE DEGLI OPERATORI SANITARI: UNA REVISIONE

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

TAKE HOME MESSAGE

- La segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci (ADRs) è di particolare importanza per la sicurezza dei farmaci;
- La segnalazione spontanea è considerata lo strumento più efficace per l'identificazione di ADRs sconosciute e clinicamente rilevanti;
- Vista la sottosegnalazione sono state avviate diverse strategie al fine di ovviare questa importante problematica;
- La strategia adottata più comunemente è stata la fornitura di sessioni educative, la segnalazione elettronica e l'utilizzo di interventi telefonici.

INTRODUZIONE

La sottosegnalazione delle reazioni avverse ai farmaci (ADRs) è uno dei problemi più gravi che incidono sulla sicurezza dei farmaci nella pratica clinica. Per quanto la segnalazione spontanea sia considerata lo strumento più efficace per l'identificazione di ADRs sconosciute e clinicamente rilevanti, la maggior parte delle ADRs non viene segnalata e ciò porta ad esporre il paziente a rischi per la sua salute (1). Una recente revisione ha rilevato che su 10 ADRs identificate da operatori sanitari 9 non sono state segnalate (2). Inoltre, le ADRs segnalate spontaneamente di solito non contengono informazioni adeguate al fine di definire se esista una relazione causale con il medicinale sospetto. Queste problematiche possono ritardare le azioni normative. Una revisione sistematica ha rilevato che l'intervallo medio dall'immissione in commercio del farmaco al ritiro è stata di 10 anni per i farmaci con un profilo di sicurezza inaccettabile (3). Questi ritardi aumentano significativamente i costi sanitari associati alle ADRs in quanto sono una delle principali cause di ricovero ospedaliero, prolungamento di ricovero, morbilità e mortalità (4). Diversi studi hanno dimostrato che gli operatori sanitari che conoscevano cosa e come segnalare avevano maggiori probabilità di farlo, tuttavia la maggior parte di loro aveva una conoscenza molto bassa su questo argomento (5-7). Inoltre, secondo un sondaggio, l'87% dei medici ritiene che tutte le ADRs gravi siano ben documentate al momento della commercializzazione di un farmaco, e il 71% pensa che un singolo caso clinico non contribuirà ad arricchire le conoscenze mediche (8). Altri fattori, come la mancanza di remunerazione, le priorità nella cura del

paziente e l'ipotetica difficoltà di accesso ai moduli di segnalazione influenzano significativamente i tassi di segnalazione (9-12). Una revisione sistematica del 2014 ha concluso che indifferenza, diffidenza, ignoranza, insicurezza e mancanza di tempo sono state le principali cause di sottosegnalazione (11). Questi fattori contribuiscono in modo significativo ai bassi tassi di segnalazione. Ulteriori dati hanno dimostrato che il 50-97% degli operatori sanitari ammette di non aver segnalato ADRs negli ultimi 12 mesi (13). Per ovviare a queste problematiche, sono state avviate una serie di iniziative e interventi per migliorare i tassi di segnalazione di ADRs. A tal proposito sono state condotte sessioni formative sulla segnalazione delle ADRs, semplificazione del processo di segnalazione delle ADRs, incentivi come eventi di formazione continua o miglioramento della disponibilità di moduli di segnalazione. Una revisione sistematica condotta da Gonzalez-Gonzalez ha esaminato l'efficacia di questi interventi sul miglioramento della segnalazione ADRs e ha incluso tutti gli studi pubblicati fino a dicembre 2010 (14). La revisione ha esaminato 43 studi incentrati sulle tradizionali strategie interventistiche sopra descritte. Tuttavia, ci sono stati sviluppi significativi nell'area della tecnologia digitale nell'ultimo decennio in tutto il settore sanitario, in particolare l'introduzione della ricetta elettronica, un codice identificativo univoco per identificare le ADRs, le cartelle cliniche elettroniche hanno migliorato lo svolgimento delle attività di routine del settore sanitario (15-17). A settembre 2019 è stata pubblicata una revisione della letteratura che ha avuto come obiettivo quello di fornire una valutazione delle varie strategie intraprese per migliorare la segnalazione delle ADRs da parte degli operatori sanitari e proporre iniziative che potrebbero migliorare i metodi esistenti, e valutare se le recenti iniziative siano state più valide rispetto alle precedenti.

MATERIALI E METODI

Per condurre questa revisione è stata condotta una ricerca utilizzando MEDLINE ed EMBASE dal 1° luglio 2010 al 17 giugno 2019. Queste date sono state selezionate per evitare di esaminare studi già inseriti nella precedente revisione sistematica condotta da Gonzalez-Gonzalez (14), altri criteri di esclusione includevano pubblicazioni in lingua non inglese, nessuna disponibilità di testo completo, studi che non fornivano una descrizione sufficiente dell'intervento effettivo, gli studi che non riportavano i risultati quantitativi dell'intervento e/o che non includevano gli operatori sanitari nella popolazione studiata. Per ciascuno degli studi inclusi sono stati estratti i seguenti dati: disegno dello studio (randomizzato controllato, etc.), paese in cui è stato condotto lo studio, tipo di intervento: sessioni formative come presentazioni o seminari per informare gli operatori sanitari sull'importanza e sul metodo di segnalazione delle ADRs, promemoria, incentivo economico, feedback sulle ADRs segnalate, rendendo il modulo di segnalazione delle ADRs più accessibile attraverso distribuzione, intervento telefonico e scheda di segnalazione delle ADRs, collegamenti ipertestuali o report online, durata dello studio, popolazione target e setting: medici, farmacisti o altri

professionisti sanitari a cui l'intervento è dedicato e se riguarda gli operatori di assistenza primaria o gli operatori ospedalieri. Un intervento è stato classificato come riuscito se si fosse verificato un aumento quantitativo delle segnalazioni delle ADRs dopo l'intervento. L'entità di questo successo è stata calcolata come un rapporto tra il numero di segnalazioni ADRs postintervento rispetto a pre-intervento, se questo non era già stato riportato negli studi inclusi. L'entità dell'aumento delle segnalazioni delle ADRs per gli studi con interventi multipli è stata confrontata con gli studi che riportano l'impatto dei singoli interventi. I tipi di interventi identificati in questa revisione sistematica sono stati inoltre confrontati con i tipi di interventi identificati nella precedente revisione sistematica con un focus sull'impatto quantitativo degli strumenti di segnalazione elettronica identificati in entrambe le revisioni.

RISULTATI

Utilizzando MEDLINE ed EMBASE, sono state identificate 10.021 pubblicazioni. Dopo aver rimosso i duplicati ed escluso le pubblicazioni in base alla lingua, alla disponibilità del testo completo e al tipo di articolo, sono stati sottoposti a screening 2688 abstract per rilevanza dell'argomento. I testi completi di 58 pubblicazioni sono stati quindi rivisti per la potenziale inclusione nella revisione. Sono state escluse 48 pubblicazioni perché riportavano una descrizione inadeguata dell'intervento, o perché fornivano risultati sufficienti dell'intervento, o perché non includevano gli operatori sanitari come popolazione dello studio, o perché lo studio non mirava a indagare l'impatto dell'intervento. Una revisione orizzontale dei riferimenti degli articoli rimanenti ha portato all'identificazione di 3 ulteriori studi. Di conseguenza, in questa revisione sono state incluse in totale 13 pubblicazioni (18-30). La maggior parte degli studi inclusi è stata condotta in Europa (61.5%), 2 in Asia (15.4%), 2 in Nord America (15.4%) e 1 in Africa (7.7%). Quasi due terzi degli studi sono stati condotti esclusivamente in ambito ospedaliero (61.5%) mentre due sono stati condotti in ambiente di assistenza primaria (15.4%). Tre degli studi (23.1%) sono stati condotti sia in ambito ospedaliero che di assistenza primaria (18, 26, 28). Poco più della metà degli studi (61.5%) ha coinvolto più operatori sanitari (medici, farmacisti e/o infermieri) mentre il 30.8% ha coinvolto esclusivamente medici (19, 22, 26, 27). La durata di questi studi variava da 5 a 102 mesi. La maggior parte degli studi (53.8%) includeva anche parametri qualitativi come quantità di nuove ADRs, ADRs gravi, ADRs inattese e ADRs ad alta causalità (20, 23, 26, 28, 29). La maggior parte degli studi (61.5%) ha esaminato l'efficacia di una singola forma di intervento per migliorare la segnalazione delle ADRs (18, 19, 23-26, 29, 30), mentre il resto ha studiato l'impatto degli approcci poliedrici (20-22, 27, 28). Poiché gli autori di 5 articoli includevano 2 o più attività come parte del loro intervento, sono stati ricavati un totale di 19 interventi dalle 13 pubblicazioni presi in considerazione per questa revisione (20-22, 27, 28). La strategia adottata più comunemente era la fornitura di sessioni educative come ad esempio seminari sull'argomento (31.6%), (21, 22, 26-28, 30), mentre nel 26.3% degli studi veniva

utilizzato uno strumento di segnalazione elettronica delle ADRs al fine di migliorarla (18, 20, 24, 25, 29). Altre iniziative includevano l'invio di promemoria (15.8%), l'offerta di un incentivo economico (10.5%), l'utilizzo di interventi telefonici (10.5%) e il feedback delle ADRs segnalate (5.3%) (19-23, 27, 28). I risultati hanno mostrato che tutti gli interventi sono risultati efficaci nell'aumentare il numero assoluto o la percentuale di segnalazione delle ADRs. La stima dell'aumento dei tassi di segnalazione è stata di 9.26 volte per approcci poliedrici rispetto a 7.19 volte per singoli interventi. Per gli strumenti di segnalazione elettronica, l'aumento del numero delle segnalazioni di ADRs era 13.69 volte contro 4.42 volte per i metodi educativi tradizionali. Dei 4 studi controllati randomizzati inclusi in questa revisione, tutti gli interventi hanno determinato un aumento statisticamente significativo della quantità di segnalazioni di ADRs (22, 23, 26, 28).

CONFRONTO CON LA PRECEDENTE REVISIONE

L'uso di strumenti di segnalazione elettronica per migliorare la segnalazione delle ADRs è stato più comunemente identificato come strategia interventistica in questa revisione sistematica. Nella revisione Gonzalez-Gonzalez, solo 3 dei 46 interventi (6.5%) identificati dal 1986 al 2010 hanno studiato l'impatto di uno strumento di segnalazione elettronica delle ADRs mentre questa revisione ha identificato 5 su 19 interventi (26.3%) in un periodo inferiore a 10 anni (14). Gli strumenti di segnalazione elettronica identificati in questa revisione includevano, ad esempio, l'utilizzo di cartelle elettroniche attraverso le quali si potevano fare automaticamente le segnalazioni ADRs (25), questa era una metodologia nuova di segnalazione che non era stata identificata nella precedente revisione sistematica (14).

DISCUSSIONI E CONCLUSIONE

Questa revisione ha dimostrato che tutte le strategie erano efficaci nell'aumentare significativamente il tasso di segnalazione delle ADRs (53.8%) (20, 22, 24, 25, 27, 28, 30). Ciò non sorprende in quanto in letteratura è riportato che la sotto segnalazione delle ADRs sia estremamente elevata (2,4,5). Rispetto alla precedente revisione sistematica, l'uso di strumenti di segnalazione elettronica è stato più comunemente identificato come una strategia interventistica e ciò dimostra un importante progresso nell'uso della tecnologia digitale per facilitare la segnalazione delle ADRs. Ad esempio, Linder et al. (25) hanno acquisito cartelle cliniche elettroniche utilizzando un'applicazione che inviava una segnalazione di ADR quando un medico sospendeva un farmaco a causa di una ADR. Gli studiosi hanno calcolato che i medici hanno impiegato 53 secondi in media per inviare una segnalazione e ciò ha comportato un aumento di 35 volte delle percentuali di segnalazione. Pertanto, l'integrazione dei dati sanitari elettronici e l'acquisizione automatica di queste informazioni per facilitare la segnalazione delle ADRs sembra essere una strategia di grande successo, tuttavia sono necessari

studi randomizzati di qualità superiore per studiarne appieno i benefici. È anche importante notare che altri metodi elettronici identificati in questa revisione hanno ottenuto solo un aumento più modesto da 1.45 a 5.4 volte dei tassi di segnalazione delle ADRs (18, 24, 29). Ciò può essere attribuito al fatto che gli strumenti di segnalazione elettronica sono solo uno strumento passivo che migliora la percentuale delle segnalazioni di ADRs, mentre i metodi tradizionali come sessioni educative e/o promemoria sono strumenti attivi che promuovono direttamente la segnalazione di ADRs. Pertanto, un approccio interventistico poliedrico che utilizza entrambe le strategie sarebbe fondamentale per il suo successo e in studio condotto in tal modo si è avuto un aumento di 14 volte del tasso di segnalazione delle ADRs (27). Studi che hanno studiato singole forme di intervento nell'educazione e promemoria hanno ottenuto solo un modesto aumento di 2.3 volte e 1.5 volte, rispettivamente (23, 26). Ciò può essere spiegato dal fatto che diversi interventi possono avere effetti diversi sui singoli operatori sanitari e che alcuni interventi possono lavorare in sinergia tra loro. Tuttavia, quando si utilizzano più strategie contemporaneamente è difficile caratterizzare l'esatta influenza di ogni singolo intervento sul risultato finale. Non sono stati identificati studi in questa recensione condotti in Australia, dove un fornitore di software per farmacie ha integrato un modulo di registrazione degli eventi avversi nel software di erogazione dei farmacisti della comunità che ha permesso loro di segnalare le ADRs direttamente all'autorità di regolamentazione locale (31). Questo programma ha avuto inizialmente successo poiché il numero di ADRs riportato nei primi tre trimestri del 2014 era quasi pari al numero totale di ADRs segnalate dai farmacisti della comunità nell'anno precedente (32). Tuttavia, i tassi di segnalazione delle ADRs sono nuovamente diminuiti nel 2015, indicando che questa iniziativa non ha fornito una soluzione a lungo termine (33). Altre strategie come sessioni educative possono essere utili in quanto uno studio ha riferito che quasi il 90% dei farmacisti comunitari in Australia sarebbe incoraggiato a segnalare ADRs se fosse istruito su tale argomento (12). In base ai risultati di questa revisione, un approccio poliedrico che includa istruzione, promemoria e relazioni elettroniche sarebbe probabilmente il più efficace. È importante notare che anche i miglioramenti che riguardano la qualità delle segnalazioni delle ADRs sono importanti, e sfortunatamente questo non è stato studiato in nessuno degli studi inclusi in questa revisione. Gli studi hanno dimostrato che la qualità delle segnalazioni delle ADRs nelle banche dati nazionali di farmacovigilanza è estremamente scarsa e ciò comporta l'incapacità di applicare algoritmi per determinare eventuali relazioni causali tra il medicinale e l'ADR (34, 35). Ciò può essere dovuto a vincoli all'interno delle legislazioni globali sulla farmacovigilanza che impongono la segnalazione di ADRs per le aziende farmaceutiche, che si concentrerebbero sulla segnalazione di ADRs solo per conformarsi a tali regolamenti, anche per casi di cui possiedono informazioni minime (36, 37). Gli stessi studi hanno dimostrato che la qualità delle segnalazioni delle ADRs fatte dagli operatori sanitari è molto più elevata di quelli ricevuti dalle case farmaceutiche, il che indica che gli operatori sanitari sono più motivati o hanno una migliore conoscenza della farmacovigilanza (34, 35).

BIBLIOGRAFIA

1. Glossary of terms used in pharmacovigilance: Uppsala Monitoring Center; 2018 (updated 06 April 2018);
2. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-396;
3. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016; 14:10;
4. Sultana J, Cutroneo P, Trifiro G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacotherapeut.* 2013;4(Suppl 1):S73-S77;
5. Afifi S, Maharloui N, Peymani P, et al. Adverse drug reactions reporting: pharmacists' knowledge, attitude and practice in Shiraz, Iran. *Int J Risk Saf Med.* 2014;26(3):139-145;
6. Dorji C, Tragulpankit P, Riewpaiboon A, Tobgay T. Knowledge of Adverse Drug Reaction Reporting Among Healthcare Professionals in Bhutan: A Cross-Sectional Survey. *Drug Saf.* 2016;39(12):1239-1250;
7. Gupta SK, Nayak RP, Shivaranjani R, Vidyarthi SK. A questionnaire study on the knowledge, attitude, and the practice of pharmacovigilance among the healthcare professionals in a teaching hospital in South India. *Perspect Clin Res.* 2015;6(1):45-52;
8. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005;28(9):825-833;
9. Mirbaha F, Shalviri G, Yazdizadeh B, Gholami K, Majdzadeh R. Perceived barriers to reporting adverse drug events in hospitals: a qualitative study using theoretical domains framework approach. *Imple Sci.* 2015;10:110;
10. Nita Y, Batty KT, Plumridge RJ. Adverse Drug Reaction Reporting: Attitudes of Australian Hospital Pharmacists and Doctors. *J Pharm Pract Res.* 2005;35(1):9-14;
11. Varallo FR, Guimaraes Sde O, Abjaude SA, Mastroianni PC. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP.* 2014;48(4):739-747;
12. Li R, Curtain C, Bereznicki L, Zaidi STR. Community pharmacists' knowledge and perspectives of reporting adverse drug reactions in Australia: a cross-sectional survey. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):878-889;
13. Pillans PI. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reactions. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(5):695-705;
14. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf.* 2013;36(5):317-328;
15. Yoon D, Park MY, Choi NK, Park BJ, Kim JH, Park RW. Detection of adverse drug reaction signals using an electronic health records database: Comparison of the Laboratory Extreme Abnormality Ratio (CLEAR) algorithm. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:467-474;
16. Porterfield A, Engelbert K, Coustasse A. Electronic prescribing: improving the efficiency and accuracy of prescribing in the ambulatory care setting. *Perspect Health Inf Manag.* 2014;11:1g;
17. Wong A, Plasek JM, Montecalvo SP, Zhou L. Natural Language Processing and Its Implications for the Future of Medication Safety: A Narrative Review of Recent Advances and Challenges. *Pharmacotherapy.* 2018;3:822-841;
18. Abadie D, Chebane L, Bert M, Durrieu G, Montastruc JL. Online reporting of adverse drug reactions: a study from a French regional pharmacovigilance center. *Therapie.* 2014;69(5):395-400;

19. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):237-244;
20. Chang F, Xi Y, Zhao J, Zhang X, Lu Y. A time series analysis of the effects of financial incentives and mandatory clinical applications as interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital medical staff in China. *J Eval Clin Pract.* 2017;23 (6):1316-1321;
21. Fang H, Lin X, Zhang J, et al. Multifaceted interventions for improving spontaneous reporting of adverse drug reactions in a general hospital in China. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):49;
22. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polonia J, Falcao A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35(8):655-665;
23. Johansson ML, Hagg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol.* 2011; 11:14;
24. Lander AR, Blicher TM, Jimenez-Solem E, Jespersen M, Kampmann JP, Christensen HR. Introducing an adverse drug event manager. *Eur J Hosp Pharm: Sci Pract.* 2013;20(2):78-81;
25. Linder JA, Haas JS, Iyer A, et al. Secondary use of electronic health record data: spontaneous triggered adverse drug event reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(12):1211-1215;
26. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Pineiro-Lamas M, Figueiras A. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf.* 2015;38:189-196;
27. Morales Rios O, Jasso Gutierrez L, Talavera JO, et al. A comprehensive intervention for adverse drug reactions identification and reporting in a Pediatric Emergency Department. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(1):80-87;
28. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polonia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica.* 2011;45(1):129-135;
29. Ribeiro-Vaz I, Santos C, da Costa-Pereira A, Cruz-Correia R. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form: an ecological study in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35:387-394;
30. Terblanche A, Meyer JC, Godman B, Summers RS. Impact of a pharmacist-driven pharmacovigilance system in a secondary hospital in the Gauteng Province of South Africa. *Hospital Pract (1995).* 2018;46(4):221-228;
31. Pharmacy software vendor links to TGA adverse event reporting web service: Australian Department of Health Therapeutic Goods Administration; 2014 [17 August 2018].
32. Hobbs T. Access all areas: empowering patient care using TGA initiatives. *Pharmacy Australia Congress 2014*
33. Medicines and vaccines post-market vigilance - statistics for 2015: Australian Department of Health Therapeutic Goods Administration; 2016 [17 August 2018].
34. Plessis L, Gomez A, Garcia N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):751-758;
35. Ribeiro A, Lima S, Zampieri ME, Peinado M, Figueras A. Filling quality of the reports of adverse drug reactions received at the Pharmacovigilance Centre of Sao Paulo (Brazil): missing information hinders the analysis of suspected associations. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(12):1329-1334;

Efficacia degli interventi per migliorare la segnalazione di ADRs

36. Postmarketing Safety Reporting Requirements for Drug and Biologic Products 2015.
37. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI –Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products – EMA/873138/20112017July 2017.