

AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA

AVVISO INTERNO

Si comunica che questa Azienda intende conferire n. 1 incarico professionale ad un esperto in Farmacia Ospedaliera per la realizzazione del progetto: ***“Sostegno delle attività di Farmacovigilanza nella Azienda Ospedaliera di Perugia secondo la nuova normativa europea (2010/84/UE) e nazionale (520/2012 del 19 giugno 2012) e secondo la proposta di intenti 2015-2016 tra Regione Umbria ed AIFA”.***

Studio di Farmacovigilanza attiva “REAZIONI AVVERSE IN CORSO DI TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AGLI EVENTI EMORRAGICI: Consultazione retrospettiva dei dati amministrativi della regione Umbria e valutazione prospettica, osservazionale presso i Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni” proposto dal Servizio di Farmacovigilanza dell'Azienda Ospedaliera di Perugia, ai sensi dell'art. 7 comma 6 del D.l.g.s. 30 marzo 2001 n. 165 e s.m.i.

A tal fine viene attivata un'indagine preliminare tesa a verificare la possibilità di conferire il suddetto incarico a personale interno, secondo le modalità di cui all'art. 5 della deliberazione del Direttore Generale 15 maggio 2018 n. 957. L'attività posta in essere non darà luogo ad alcun compenso aggiuntivo in quanto svolta nell'ambito dell'orario di lavoro contrattualmente dovuto.

Requisiti richiesti:

- Rapporto di lavoro a tempo indeterminato con l'Azienda Ospedaliera di Perugia oppure con l'Università degli Studi di Perugia, convenzionato con l'Azienda per l'espletamento dell'attività assistenziale;
- Laurea in Farmacia o Chimica e Tecnologia Farmaceutiche CTF (Classi di Laurea 14/S e LM/13 o vecchio ordinamento);
- Diploma di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera;
- Iscrizione Albi professionale dell'Ordine dei Farmacisti;
- Comprovata esperienza in attività di farmacovigilanza.

Durata del progetto:

- mesi 18

Il Direttore della S.C., presso cui presta servizio il candidato, è chiamato a esprimere il proprio parere, che sarà favorevole solo nel caso in cui lo svolgimento dell'incarico non interferisca negativamente con l'attività istituzionale.

Il personale interessato potrà inoltrare la propria istanza, corredata del parere di cui sopra, utilizzando l'allegato fac-simile di domanda indirizzata al Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera di Perugia, Piazzale Giorgio Menghini, 8/9 – 06129 Perugia.

L'istanza dovrà pervenire entro e non oltre **dieci giorni** dalla data di pubblicazione del presente avviso sul sito aziendale.

Per informazioni e/o chiarimenti rivolgersi alla Direzione Personale dell'Azienda Ospedaliera di Perugia – , dal lunedì al venerdì, dalle ore 10,00 alle ore 13,00 - Tel. 075/5786045 - 075/5786023.
Perugia, 20 marzo 2019

IL DIRETTORE GENERALE
Dr. Emilio Duca

SCADENZA: 29 MARZO 2019

ALLEGATO 1A

Sostegno delle attività di Farmacovigilanza nella Azienda Ospedaliera di Perugia secondo la nuova normativa europea (2010/84/UE) e nazionale (520/2012 del 19 Giugno 2012) e secondo la proposta di intenti 2015-2016 tra Regione Umbria ed AIFA.”

Studio di Farmacovigilanza attiva “REAZIONI AVVERSE IN CORSO DI TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AGLI EVENTI EMORRAGICI: Consultazione retrospettiva dei dati amministrativi della regione Umbria e valutazione prospettica, osservazionale presso i Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni.”.

La nuova legislazione sulla farmacovigilanza (FV) (*Regolamento UE1235/2010; Direttiva 2010/84/UE;Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012*) recepita in Italia nel Luglio del 2012 ha disposto e definito un nuovo assetto organizzativo per i sistemi di farmacovigilanza nazionali dei paesi membri della comunità europea.

La nuova normativa è stata ritenuta necessaria in quanto le reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions : ADR) rappresentano oggi un importante problema sanitario come dimostrato dal fatto che :

- e) Il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti ad ADRs;
- f) Il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR;
- g) Le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale;
- h) In EU sono state stimate circa 197.000 morti per anno per ADRs;
- i) Il costo sociale delle ADRs in EU è di circa 79 miliardi di euro all'anno.

In conseguenza di questo importante cambiamento la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha provveduto a modificare l'assetto del sistema nazionale di Farmacovigilanza attraverso :

- j) la creazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV);
- k) la migliore definizione dei ruoli e delle responsabilità di coloro che si muovono nell'ambito della rete di farmacovigilanza;

- 1) la definizione di livelli minimi di qualità degli interventi di farmacovigilanza attraverso la creazione di linee di indirizzo secondo modalità standard previste nelle linee guida europee sulle buone pratiche di farmacovigilanza. (modalità di costituzione dei CRF, definizione delle attività dei responsabili di farmacovigilanza etc.).

Nell'ambito di questo riassetto, in Umbria con Deliberazione della Giunta Regionale n. 1924 del 20/12/2010, è stato istituito il CRFV insediandosi in maniera attiva dal Gennaio 2012.

Purtroppo, bisogna constatare che, nel corso dell'ultimo biennio si è riscontrato un notevole divario tra quelle che sono le richieste di una "buona pratica di farmacovigilanza" e ciò che effettivamente le Aziende Sanitarie ed i rispettivi Responsabili di Farmacovigilanza hanno potuto fare. Ciò è dovuto principalmente ad un inefficace sistema di organizzazione delle attività di farmacovigilanza a livello locale

Anche per questo motivo, Il CRFV della regione Umbria, operando nel rispetto dei requisiti minimi indicati nell' Accordo Stato-Regioni del 28 ottobre 2010 (Rep. Atti n. 187) ha definito i compiti ed i livelli di qualità dell'attività di Farmacovigilanza da applicare a livello delle singole Aziende Sanitarie locali , in particolare per quanto attiene l'impegno dei Responsabili della Farmacovigilanza Aziendale.

Questi ultimi sono oggi chiamati a svolgere un ruolo che li coinvolge non solo a livello Aziendale ma anche a livello Regionale sotto il coordinamento del CRFV.

Come già definito da AIFA e istituito dal CRFV della Regione Umbria queste attività sono così riassunte :

- Inserimento delle ADR nella rete di farmacovigilanza dopo averne valutato qualità, completezza e congruità.
- Predisposizione dell'informazione di ritorno al segnalatore, secondo formati prestabiliti dal CRFV o comunque concordati con lo stesso per le reazioni non gravi;
- Predisposizione dell'informativa di ritorno alle segnalazioni gravi, con la capacità e competenza adeguata per la

consultazione delle banche dati scientifiche e della Rete Nazionale di Farmacovigilanza;

- Collaborazione con il CRFV per l'analisi dei segnali nazionali ed europei in collaborazione con AIFA;
- Collaborazione con il CRFV per seguire localmente gli studi di Farmacovigilanza attiva di volta in volta proposti a livello regionale;
- Svolgimento di attività di aggiornamento dei prescrittori per sensibilizzarne la segnalazione;
- Mantenimento dei contatti con le Aziende Farmaceutiche produttrici dei farmaci segnalati come possibile causa di ADR;
- Mantenimento di una attività di informazione permanente rivolta al personale sanitario attraverso l'invio di Note Informative Importanti relative all'uso dei farmaci definite da AIFA e da EMA;
- Collaborazione con il CRFV nello sviluppo e nell'aggiornamento di un sito web in cui inserire tutte le notizie e gli aggiornamenti in materia di FV oltre che le attività svolte e le iniziative della Rete Regionale di Fv.
- Collaborazione con il personale del CRFV nella redazione di una News letter periodica da inviare a Medici e Farmacisti del territorio;
- Rapporti annuali delle segnalazioni di reazioni avverse in Umbria in collaborazione con il CRFV.

Per ottemperare alla numerosità e tipo di interventi oggi richiesti, nasce quindi la necessità che il responsabile di FV aziendale sia affiancato da una figura professionale qualificata che possa dedicarsi pienamente alle attività su citate anche garantendo collaborazione e supporto al CRFV.

Questo tipo di riorganizzazione risulta in linea con la recente proposta di intenti fatta ad AIFA dalla Regione Umbria per il prossimo biennio 2015-2016.

In conseguenza di quanto detto, si fa richiesta per la istituzione presso l'Azienda Ospedaliera di Perugia di un contratto di **collaborazione coordinata e continuativa** per un farmacista ospedaliero che dovrà essere impegnato nelle attività di farmacovigilanza aziendale secondo le necessità precedentemente già esposte.

Caratteristiche dell'incarico

L'incarico, della durata di 18 mesi, sarà svolto sotto il coordinamento del Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza Aziendale e finanziato con i fondi AIFA per il sostegno delle attività di Farmacovigilanza già messo a disposizione dalla Regione Umbria.

Questa figura professionale avrà il compito di coadiuvare il Responsabile di Farmacovigilanza nelle attività di competenza delle Aziende Sanitarie in ambito di farmacovigilanza, come descritte nella "Guida AIFA per i RF alla gestione delle segnalazioni nelle RNF - giugno 2013", quali :

- 1) Inserimento delle segnalazioni in rete dopo averne valutato qualità, completezza e congruità.
- 2) Predisposizione dell'informazione di ritorno al segnalatore, secondo formati prestabiliti dal CRFV o comunque concordati con lo stesso per le reazioni non gravi;
- 3) Predisposizione dell'informativa di ritorno alle segnalazioni gravi, con la capacità e competenza adeguata per la consultazione delle banche dati scientifiche e della Rete Nazionale di Farmacovigilanza; per le reazioni gravi non note o di particolare interesse il CRFV metterà a disposizione l'expertise necessaria alla compilazione del feedback strutturato.
- 4) Svolgimento delle attività di monitoraggio relative agli studi di Farmacovigilanza attiva svolti a livello Aziendale e, nel caso, a livello regionale;
- 5) Mantenimento dei contatti con le Aziende Farmaceutiche produttrici dei farmaci segnalati come possibile causa di ADR;
- 6) Mantenimento dei contatti con il CRFV e con AIFA

Nello stesso tempo essa dovrà operare in supporto del CRFV (anche presso la sede Regionale) e anche per conto del Responsabile di Farmacovigilanza Aziendale attraverso :

- 7) Collaborazione per l'analisi dei segnali nazionali ed europei in collaborazione con AIFA.
- 8) Informazione del personale sanitario attraverso l'invio di Note Informative Importanti e/o comunicati delle Agenzie Regolatorie.
- 9) Collaborazione con il personale del CRFV nella redazione di una Newsletter periodica da inviare a Medici e Farmacisti della regione.
- 10) Collaborazione con il CRFV nello sviluppo e nell'aggiornamento di un sito web in cui inserire tutte le notizie e gli aggiornamenti in materia di FV oltre che le attività svolte e le iniziative della RRFV.
- 11) Contatti individuali con i prescrittori per sensibilizzarne la segnalazione: per esempio, con il coinvolgimento del personale sanitario alla stesura della newsletter del CRFV su casi di particolare interesse.
- 12) Collaborazione con il CRFV nella stesura del rapporto annuale delle segnalazioni di reazioni avverse in Umbria.
- 13) collaborazione allo svolgimento dei progetti coordinati dal CRFV non ultimo nelle attività di "study monitoring" (p.e. il recupero e la raccolta dei dati derivati da cartelle cliniche).

Caratteristiche richieste

Possono partecipare alla selezione per titoli e colloquio coloro che sono in possesso dei seguenti requisiti:

- ❖ laurea in farmacia o in chimica e tecnologia farmaceutiche;
- ❖ specializzazione in Farmacia Ospedaliera ;
- ❖ iscrizione all'Albo dell'Ordine dei Farmacisti;
- ❖ Comprovata esperienza in attività di farmacovigilanza :

- in ambito formativo;
- nella organizzazione e gestione di studi di farmacovigilanza attiva e di farmaco epidemiologia;
- in tutto quanto attiene la gestione della piattaforma informatica della rete di farmacovigilanza nazionale :
 - * immissione dati da segnalazioni spontanee;
 - * Consultazione della rete a scopo di ottenimento di informazioni statistiche di periodo o relative a singoli casi registrati.
- ❖ Comprovata esperienza in attività di sperimentazione clinica di farmaci in particolare per quanto attiene il monitoraggio;
- ❖ Conoscenza della lingua inglese
- ❖ Esperienza sull'utilizzo dei programmi presenti nel "pacchetto" Office nonché di programmi di gestione ed elaborazione dati a scopo statistico.
- ❖ Comprovata esperienza e conoscenza delle normative che regolano la "Qualità" (ISO, GCP, GMP) in ambito farmaceutico.

Reperimento delle risorse per la copertura economica

Per la copertura economica dei costi (pari a 30.000,00 euro, oneri inclusi/anno) per il totale dei 18 mesi, si farà riferimento ai seguenti fondi dedicati al sostegno delle attività di Farmacovigilanza nell'Azienda Ospedaliera di Perugia che sono già disponibili :

DGRU 1310/11

DD13414/16

DD12783/17

DGRU1924/12 (da utilizzare in parte per il completamento della cifra di 30.000,00 euro restante scoperta dai 3 precedenti fondi residui)

ALLEGATO 1B

TITOLO DEL PROGETTO

REAZIONI AVVERSE IN CORSO DI TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AGLI EVENTI EMORRAGICI: Consultazione retrospettiva dei dati amministrativi della regione Umbria e valutazione prospettica, osservazionale presso i Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni.

TIPOLOGIA DEL PROGETTO

- Piano di attività/Progetto regionale
- Progetto multiregionale



AREA TEMATICA

Indicare l'area tematica riguardante il progetto:

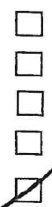
- Studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Informazione e formazione
- Valutazione dell'uso dei farmaci e degli effetti delle terapie farmacologiche nella pratica clinica usuale, sia in ambito territoriale che ospedaliero



POPOLAZIONE IN STUDIO

Indicare se è previsto il coinvolgimento di popolazioni speciali:

- Bambini
- Anziani
- Pazienti istituzionalizzati
- Donne in gravidanza/Allattamento
- Altro (specificare) : Pazienti Ospedalizzati, politerapia, terapia anticoagulante



RAZIONALE DELLO STUDIO

Lo sviluppo dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) ha aperto una nuova era per i pazienti che richiedono un trattamento anticoagulante. Rispetto al trattamento convenzionale rappresentato dagli antagonisti della vit. K (VKAs- Vitamin K Antagonists) , i NAO hanno dimostrato di possedere un profilo farmacologico vantaggioso, caratterizzato principalmente da un target specifico per i singoli fattori della coagulazione e da una risposta anticoagulante prevedibile. Per queste loro caratteristiche dal 2008 (anno del loro primo ingresso nel mercato) ad oggi i NAO, in modalità sempre più crescente, sono stati impiegati nei diversi campi della anti-coagulazione, con notevole impatto clinico ed epidemiologico.

Nello stesso tempo, numerosi studi hanno reso disponibili una quantità di informazioni tese a chiarire se il vantaggio farmacologico di questi prodotti possa realmente essere tradotto in un reale progresso terapeutico nel campo. Infatti, nonostante siano numerose le informazioni raccolte, rimangono alcuni dubbi soprattutto relativamente ai potenziali rischi di utilizzo, dubbi che per essere risolti richiederebbero ulteriori approfondimenti⁽¹⁾.

Va infatti sottolineato che , anche per questa classe di farmaci , esistono aspetti che possono essere considerati contemporaneamente uno svantaggio o un vantaggio a seconda delle

caratteristiche del paziente e della sua condizione clinica. Se infatti da una parte tra le caratteristiche vantaggiose dei NAO primeggia una curva dose-risposta prevedibile a dosi fisse (che riduce al minimo la necessità di un aggiustamento delle dosi) dall'altra non bisogna trascurare la attuale mancanza di test di laboratorio che misurino per i nuovi principi, quando necessario, l'attività anticoagulante e la ancora limitata esperienza clinica in caso di sovradosaggio e/o di sanguinamento grave, nonostante recentemente vi sia stata l'introduzione nel mercato del primo antidoto (idarucizumab) nei confronti del Dabigatran.

In particolare per quanto riguarda il rischio emorragico, se è vero che i NAO riducono il rischio di emorragia intracranica di circa il 50% rispetto a warfarin, riguardo alle altre complicazioni emorragiche, il vero profilo rischio/beneficio di questi farmaci è ancora lontano dall'essere completamente definito, soprattutto per l'eterogeneità dei risultati ottenuti tra i vari studi disponibili. Questo è il caso dei sanguinamenti, maggiori e fatali, del tratto gastro-enterico. Infatti, alcuni studi osservazionali hanno dimostrato come esista un maggior rischio di sanguinamento a carico del tratto digestivo sia per Dabigatran (soprattutto a dosi di 150 mg o nei pazienti di età superiore ai 75 anni ⁽²⁾) che per Rivaroxaban ^(3,4) e come tale rischio sia più grande di quello dimostrato dalle revisioni sistematiche e dagli studi clinici randomizzati controllati. D'altra parte, altri studi di coorte sulla popolazione "reale" non hanno evidenziato alcuna differenza di rischio emorragico tra i due menzionati NAO e i VKAs ma addirittura un possibile effetto protettivo di Dabigatran (a dose di 110 mg) nei pazienti mai trattati precedentemente con VKAs ^(5,6).

In ultimo rimangono aperti alcuni altri interrogativi circa la sicurezza d'uso di questi farmaci per quanto riguarda: il rischio coronarico, il danno epatico e la compromissione della funzione renale ^(7,8) oltre all'impatto che l'uso dei NAO può avere sui pazienti sottoposti a politerapia (rischio di comparsa di interazioni negative tra farmaci ⁽⁹⁻¹¹⁾) ed in corso di insufficienza renale preesistente.

La interferenza di tutti questi fattori rende inoltre più alto il rischio di uso non appropriato ("misuso") dei NAO da parte del clinico che non ne prende atto.

Da quanto detto si intuisce che per questa categoria di farmaci non è ancora stato sufficientemente chiarito il profilo di sicurezza e come siano necessari ulteriori approfondimenti, specialmente nelle popolazioni più fragili, quali quelle degli anziani.

Per definire meglio tutte queste aree di incertezza ancora esistenti, è necessario :

- porre maggiore attenzione da parte dei medici alla segnalazione di reazioni avverse (ADR – Adverse Drug Reactions) eventualmente attribuibili a questa classe di farmaci;
- mettere in atto di studi di farmacovigilanza attiva sulla popolazione reale (caratterizzata dalla presenza di comorbidità e politerapia), studi che, se disegnati in maniera appropriata possono offrire evidenze ulteriori e complementari a quelle fornite dalla revisioni sistematiche e dagli studi clinici randomizzati.

Proprio a questo scopo viene proposto uno studio regionale di farmacovigilanza attiva sulle reazioni avverse in corso di trattamento con NAO con una particolare attenzione ai sanguinamenti maggiori e clinicamente rilevanti secondo la definizione dell'Associazione Internazionale di Emostasi e Trombosi ⁽¹²⁾ (ISHT) .

BIBLIOGRAFIA

1. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Risk-Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf.* 2016 Dec;39(12):1175-1187.
2. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585
3. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857.
4. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Fox KA, Patel MR. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 1;66(21):2271-81.
5. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lip GY. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(7):650-6.
6. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotiere PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(4):e150-9.
7. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Adverse events associated with the use of direct-acting oral anticoagulants in clinical practice: beyond bleeding complications. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Aug 25;126(7-8):552-61.
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015 Oct;17(10):1467-507.
9. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, Halperin JL, Hankey GJ, Hacke W, Mahaffey KW, Nessel CC, Singer DE, Fox KA, Patel MR. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):352-60.
10. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, Lanus F, Xavier D, Husted S, Wallentin L, Alexander JH, Granger CB, Verheugt FW. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016 Jun 15;353:i2868.
11. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, See LC, Kuo CF. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017 Oct 3;318(13):1250-1259.
12. Schulman, S.; Kearon, C. (2005). "Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients.". *J Thromb Haemost.* 3 (4): 692-4. PMID 15842354.

OBIETTIVI

- Valutazione della epidemiologia delle ADR in corso di terapia con anticoagulanti orali con particolare attenzione agli episodi emorragici (maggiori e clinicamente rilevanti secondo la classificazione dell'ISHT).
- Migliore conoscenza relativa all'entità dell'uso improprio ("misuso") dei NAO come causa della comparsa dell'evento avverso.
- Il tipo di presa in carico ospedaliera dell'evento emorragico/ADR (uso di eventuali protocolli operativi) e, superata la fase acuta del sanguinamento, le modalità di comportamento dei clinici nei riguardi della ripresa della terapia anticoagulante.
- Evoluzione dell'episodio di ADR a 30 giorni, 6 e 12 mesi.

Per il raggiungimento degli obiettivi, lo studio si servirà di due differenti approcci :

- 1) Un' osservazione retrospettiva attraverso la consultazione dei dati amministrativi della popolazione regionale (2016-2017) in particolare incrociando i dati di uso della terapia anticoagulante (NAO e VKAs -Warfarin), con i dati dei ricoveri ospedalieri per emorragia.
- 2) Un' osservazione prospettica attraverso la registrazione di tutti i casi di ADR (in particolare quadri emorragici maggiori e clinicamente rilevanti) associate all'uso dei NAO che ricorrono all'intervento del Pronto Soccorso delle due principali Aziende Ospedaliere della Regione.

VALUTAZIONE DEGLI ESITI

- Produzione di un report relativo alla coorte di popolazione umbra esposta ai NAO nel periodo compreso tra il 2016 ed il 2017 ricavato dai dati amministrativi (flusso dei dati di consumo farmaceutico territoriale e Schede di Dimissione Ospedaliera/SDO) e registrazione nella coorte selezionata dei casi di ricovero ospedaliero (accesso al Pronto Soccorso) dovuti ad episodi di sanguinamento. Il report prevederà la descrizione delle caratteristiche demografiche della popolazione con particolare attenzione all'età, sesso, potenziali comorbidità, terapie concomitanti, numero di ricoveri, esito dei ricoveri.
- Registrazione prospettica di tutti i casi consecutivi ricoverati da Pronto Soccorso presso le Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni a causa di sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti in corso di trattamento con anticoagulanti orali.
- In questo caso, per tutti i pazienti inclusi, verrà verificato l'impatto che l'uso improprio ("misuso") ha nella comparsa di ADR attraverso la verifica della appropriatezza di utilizzo dei NAO espressa per età, comorbidità, dosi e terapie concomitanti.
- Per tutti i pazienti inclusi nello studio prospettico verranno registrate le modalità di presa in carico da parte della struttura ospedaliera in modo da poterle confrontare con le raccomandazioni aziendali, se esistenti.
- Per tutti i pazienti inclusi nello studio prospettico verrà verificato l'esito a 30 gg dalla dimissione ed il comportamento prescrittivo successivo all'evento (in particolare per quanto concerne la ripresa della terapia concomitante).

MATERIALI E METODI

Lo studio comprende una **fase osservazionale retrospettiva** ed una **fase osservazionale prospettica**.

La fase Retrospettiva

Prevede la consultazione dei data-base amministrativi per la definizione della coorte di pazienti sottoposta a terapia anticoagulante negli anni 2016-2017. L'intento principale è quello di individuare tutti soggetti in terapia con anticoagulanti (NAO e VKAs) utilizzando il flusso dati regionale della farmaceutica e successivamente incrociare i casi individuati con le schede di dimissione ospedaliera (SDO) valutando i codici ICD9-CM relativi a sanguinamento (maggiore e clinicamente rilevante) in qualsiasi posizione di diagnosi. Nella coorte dei pazienti individuata verranno valutati: classi di età, sesso, numero di ricoveri per tutte le cause e per le sole cause da sanguinamento acuto, comorbidità, terapie concomitanti, successivi ricoveri, mortalità (a 30 gg, 6 e 12 mesi). L'attività sopra descritta sarà a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico della Regione Umbria.

La fase Prospettica.

Prevede la registrazione prospettica di tutti i casi consecutivi di ADR (in particolare quadri emorragici maggiori e clinicamente rilevanti) in corso di terapia con anticoagulanti orali (NAO e VKAs) che faranno ricorso al Pronto Soccorso delle due principali Aziende Ospedaliere della regione.

Le complicanze emorragiche saranno classificate in spontanee o traumatiche, verranno inclusi solo i casi di sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante (secondo ISHT). I casi verranno selezionati da un "monitor" che, periodicamente (due volte a settimana), consultando i registri del Pronto Soccorso, li individuerà e confermerà la diagnosi direttamente nel Reparto di Ricovero. Sempre nel Reparto di Ricovero verrà effettuata, prospetticamente la raccolta dei dati inerenti la demografia, informazioni sull'evento clinico in atto (soprattutto tempi e modalità di esordio dell'evento emorragico), sul tipo e dosaggio del farmaco anticoagulante, le comorbidità, le terapie concomitanti, la modalità di presa in carico dell'evento emorragico e le azioni svolte in acuto (sospensione della terapia, utilizzo di terapia antidotica...) e alla dimissione (modalità di ripresa del trattamento anticoagulante). Verranno inoltre registrati i principali risultati di laboratorio (emocromo, funzionalità renale ed epatica) nonché il bilancio emostatico (PT, aPTT, INR).

I comportamenti adottati verranno confrontati con quanto raccomandato dalla procedura operativa per il trattamento degli episodi emorragici in corso di terapia anticoagulante orale approvata dall'Azienda Ospedaliera di Perugia ed aggiornata nel 2017.

Una particolare attenzione verrà data alla individuazione dei casi di uso improprio degli anticoagulanti favorevoli al sanguinamento stesso.

La relazione tra ADR e terapia anticoagulante verrà verificata utilizzando l'algoritmo di Naranjo e, nel caso di esistenza di un nesso causale, il caso verrà inserito nella rete nazionale farmacovigilanza utilizzando l'apposita scheda AIFA di segnalazione ovvero on-line attraverso Vigifarmaco.

L'esito dell'episodio verrà valutato a 30 giorni, 6 e 12 mesi dalla dimissione così come eventuali ricoveri successivi. Per questo tipo di informazioni si utilizzeranno retrospettivamente i data-base amministrativi regionali.

Analisi dei dati

In entrambe le fasi dello studio descritte, sarà effettuata una analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione in studio. Per le variabili continue verranno forniti i valori della media e deviazione standard, mediana, valori minimi e massimi; per le variabili categoriche verranno forniti il numero assoluto e le percentuali. Nel caso di confronti tra variabili continue verrà utilizzato un test non parametrico (Wilcoxon sum-rank test), nel caso di variabili categoriche verrà utilizzato il test del chi-quadrato con correzione di Yates ed il Fischer exact test, quanto appropriato. Per valutare il peso di ciascuna variabile (p.e. età, sesso, comorbidità, politerapia, etc.) rispetto all'evento ed all'esito verrà utilizzato un' analisi multivariata secondo il modello della regressione logistica.

ELENCO UNITÀ OPERATIVE

Unità Operativa	Nome	Cognome	Istituzione	Unità/Dip.Uff.	Città	Provincia
Pronto Soccorso Azienda Ospedaliera di Perugia	Su indicazione della Azienda Ospedaliera		Azienda Ospedaliera Perugia		PERUGIA	PG
Pronto Soccorso Azienda Ospedaliera di Terni	Su indicazione della Azienda Ospedaliera		Azienda Ospedaliera Terni		TERNI	TR
Centro Regionale di Farmacovigilanza	Giampaolo Mariangela R.Elisabetta	Bucaneve Rossi Rocchi	Regione Umbria	Servizio Farmacovigilanza	PERUGIA	PG
Servizio Farmaceutico Servizio Farmacovigilanza	Monya	Costantini	Azienda Ospedaliera di Terni	Servizio Farmacovigilanza	TERNI	TR
Servizio di Farmacovigilanza Aziendale	Giampaolo	Bucaneve	Azienda Ospedaliera Perugia	Servizio Farmacovigilanza	PERUGIA	PG
Servizio Farmaceutico	Alessandro	D'Arpino	Azienda Ospedaliera Perugia		PERUGIA	PG

RISULTATI ATTESI

Migliore conoscenza:

- dell'epidemiologia delle reazioni avverse in corso di terapia con anticoagulanti orali con particolare attenzione agli episodi emorragici (maggiori e clinicamente rilevanti secondo la classificazione dell'ISHT).
- dell'entità dell'uso improprio ("misuso") dei NAO come causa della comparsa dell'evento avverso (p.e. errori di dosaggio, interazioni tra farmaci, esistenza di comorbidità).
- del tipo di presa in carico ospedaliera dell'evento emorragico/ADR (uso di eventuali protocolli operativi) e, superata la fase acuta, in caso di sanguinamento, le modalità di comportamento dei clinici nei riguardi della ripresa della terapia anticoagulante.
- del grado di applicazione dei protocolli operativi aziendali, ove presenti.
- dell'esito e prognosi dell'episodio di ADR a 30 giorni.
- Aumentare la segnalazione di ADR da anticoagulanti orali.
- Sensibilizzare i clinici alle problematiche dell'uso appropriato degli anticoagulanti orali.