



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

**“L’infermiere in farmacovigilanza: ruolo educativo nel
trattamento terapeutico con farmaci biologici in pazienti affetti
da malattia reumatologica”**

Relatore:

Prof.ssa a c. Grandolfo Elena

Correlatori:

Dr.ssa Ferrari Maria Elvira

Dr.ssa Zago Lisa

Laureanda:

Fontanel Irene

matricola n. 1047266

Anno Accademico 2014-2015

ABSTRACT

Problema: la segnalazione di sospette reazioni avverse ai farmaci (ADR) fornisce alla farmacovigilanza la possibilità di controllare gli effetti nocivi dei farmaci sull'uomo e prendere provvedimenti per affrontarli più consapevolmente. I farmaci biologici, impiegati nel trattamento delle patologie reumatologiche, necessitano di farmacovigilanza secondo la direttiva 2010/84/EU. Il ruolo dell'infermiere in farmacovigilanza non è ascrivibile solo alla conoscenza dei farmaci, ma soprattutto all'osservazione e ascolto dei pazienti; la loro educazione sulle ADR è compito infermieristico che punta a sensibilizzarli rispetto al loro riconoscimento, segnalazione e possibilità di prendere parte alla loro prevenzione.

Scopo: educare i pazienti alla conoscenza, al riconoscimento e alla segnalazione all'equipe curante delle ADR che possono verificarsi durante il trattamento con farmaci biologici.

Ipotesi: l'infermiere che assiste pazienti affetti da patologia reumatologica in terapia con farmaci biologici è: punto di riferimento per il paziente per il team assistenziale in ambito di educazione e farmacovigilanza, segnalatore di ADR e promotore della ricerca scientifica.

Materiali e metodi: studio osservazionale di coorte condotto nell'ambulatorio dell'U.O.C. di Medicina Generale del P.O. di San Donà di Piave (VE), ULSS 10 Veneto Orientale, dove 30 pazienti educati sulle possibili ADR al farmaco biologico in uso, hanno compilato il questionario di gradimento sull'intervento offertogli. Le ADR rilevate sono state descritte con la Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa - AIFA.

Risultati: il 63,3% della popolazione in studio ha sviluppato almeno un'ADR durante il trattamento con farmaco biologico. Età e numero di farmaci concomitanti oltre al biologico si sono dimostrati direttamente correlati al numero di ADR, alla loro durata e alla severità del loro esito. Il 36,8% del campione che ha sperimentato ADR le ha segnalate per la prima volta contestualmente al presente studio. Il questionario ha rilevato un elevato livello di gradimento dell'intervento educativo infermieristico offerto.

Conclusioni: l'educazione infermieristica in ambito di farmacovigilanza è vantaggiosa per team assistenziale e pazienti, e andrebbe potenziata nei più anziani ed in con politerapia. E' auspicabile che la farmacovigilanza non si limiti alla segnalazione, ma attivi una riflessione sull'evitabilità degli eventi avversi e sul miglioramento della gestione clinica.

Parole chiave: farmacovigilanza, reazioni avverse a farmaci (ADR), farmaci biologici, infermiere educatore

INDICE

1	INTRODUZIONE.....	1
2	PROBLEMA, RILEVANZA, CONTESTO IN CUI SI SVILUPPA.....	3
2.1	Le reazioni avverse ai farmaci e la loro segnalazione.....	3
2.2	Rilevanza delle segnalazioni di ADR e contributo dell'infermieristica.....	4
2.3	Il contesto reumatologico ambulatoriale: farmaci biologici e il loro profilo di sicurezza.....	6
2.4	Scopo, ipotesi e quesiti di ricerca.....	8
3	QUADRO TEORICO DI RIFERIMENTO.....	11
3.1	Revisione bibliografica.....	11
3.2	L'educazione dei pazienti sulle ADR.....	12
3.3	Concetti di riferimento per lo sviluppo dello studio.....	14
3.4	Le patologie reumatologiche e il ruolo dell'infermiere in reumatologia.....	18
4	MATERIALI E METODI.....	21
4.1	Disegno dello studio.....	21
4.2	Campione.....	22
4.3	Setting.....	22
4.4	Attività di raccolta dati.....	22
4.5	Strumenti di raccolta dati.....	23
4.6	Affidabilità dei dati raccolti.....	24
4.7	Analisi dei dati raccolti.....	24
5	RISULTATI.....	27
5.1	Descrizione del campione.....	27
5.2	Analisi delle ADR reperite nella RNF e sviluppate dal campione.....	28
5.3	Analisi del questionario di gradimento.....	30
5.4	Confronto delle variabili prese in esame.....	31
6	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	33
6.1	Discussione dei risultati sulle ADR reperite nella RNF e sviluppate dal campione.....	

6.2	Discussione dei risultati sul questionario di gradimento e loro correlazione con altre variabili.....	34
6.3	Conclusioni.....	36
6.4	Implicazioni per la pratica professionale.....	37
6.5	Limiti dello studio	38
7	BIBLIOGRAFIA.....	39
8	ALLEGATI.....	43

1 INTRODUZIONE

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'acronimo inglese *Adverse Drug Reaction*) rappresentano una realtà con la quale pazienti ed operatori sanitari hanno spesso a che fare, e probabilmente più di quanto immaginano. La farmacovigilanza costituisce una forma di prevenzione delle ADR, in quanto offre la possibilità di segnalare agli organismi competenti, implementando la conoscenza a disposizione della comunità scientifica, che può prendere provvedimenti al fine di affrontare in maniera più consapevole eventuali episodi analoghi futuri e migliorare i profili di sicurezza dei farmaci.

Il contributo che l'infermiere può fornire in ambito di farmacovigilanza si esplica sia mediante la segnalazione delle ADR - egli infatti, per il rapporto che costruisce con i pazienti e per il proprio patrimonio conoscitivo ed esperienziale, si trova in una posizione privilegiata per osservare, correlare e documentare eventuali reazioni avverse - che attraverso l'educazione dei pazienti, la quale non permette soltanto di ottenere la loro collaborazione nella rilevazione precoce di reazioni avverse, ma rappresenta un processo che ha la potenzialità di valorizzarne abilità e conoscenze e di condurli ad acquisire sicurezza ed autonomia nella gestione della patologia e della farmacoterapia. Il presente studio è ambientato nel contesto reumatologico ambulatoriale, setting che vede come innovativa strategia terapeutica farmaci di origine biologica, principi attivi classificati dalla direttiva 2010/84/EU come "priorità" per le attività di farmacovigilanza ed inclusi in una lista di prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo, anche in virtù del fatto che i loro dati di esperienza post commercializzazione sono limitati. In Veneto la loro prescrizione, somministrazione e monitoraggio sono regolamentati dalla DGR n. 641/2013. Nella complessità del quadro qui brevemente descritto, l'infermiere ricopre un ruolo di grande responsabilità nell'adempiere ai suoi doveri deontologico-professionali educando il paziente al riconoscimento e dichiarazione precoce di segni e sintomi di ADR, e nell'opportunità di segnalarle agli organismi competenti promuovendo, così, la ricerca scientifica.

2 PROBLEMA, RILEVANZA, CONTESTO IN CUI SI SVILUPPA

2.1 Le reazioni avverse ai farmaci e la loro segnalazione

In quasi ogni ambito della medicina, la farmacoterapia gioca un ruolo primario nel trattamento di cause e sintomi di patologie, e permette altresì di mettere in campo efficaci interventi preventivi e palliativi. Accanto agli effetti benefici, però, sono sicuramente da considerare le reazioni avverse ai farmaci, eventi da riconoscere come *malattia iatrogena*¹ avente la stessa importanza di altre ben più note e che necessita di una diagnosi differenziale ottenuta mediante un approccio fisiopatologico multiprofessionale che dovrebbe coinvolgere infermiere, farmacista e medico, il quale potrà indicarne l'eventuale terapia. Attualmente l'incidenza annua della mortalità secondaria a ADR in Europa risulta essere di 197.000 casi, la percentuale media dei ricoveri ospedalieri dovuti ad ADR del 3,5% e la percentuale media dei pazienti che hanno avuto una ADR durante il ricovero del 10,1%. Tuttavia rimane ancora difficile da definire l'epidemiologia delle ADR extraospedaliere, in quanto gli studi ambientati in tale contesto sono un numero esiguo e non sono tra loro confrontabili². La farmacovigilanza - disciplina che identifica tutte le attività svolte nelle diverse fasi della vita di un farmaco per tenere sotto controllo i suoi effetti nocivi sull'uomo, definita dall'OMS come "*la scienza e le attività collegate all'identificazione, valutazione, conoscenza e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi correlati ai farmaci*"³ - costituisce una forma di prevenzione delle ADR: segnalarle agli organismi competenti permette di produrre conoscenza scientifica migliorando i profili di sicurezza dei farmaci, mentre diffonderne la conoscenza presso i pazienti, anche mediante specifici programmi educativi, li rende in grado di riconoscerle precocemente e riportarle agli operatori sanitari, che procederanno alla formalizzazione della loro segnalazione, alimentando ulteriormente il processo. I motivi principali della necessità di sorvegliare i farmaci anche dopo la loro introduzione in commercio sono rappresentati dai limiti delle sperimentazioni precliniche e cliniche, che forniscono solo

¹ Croesi, B., Guarnone, E., & Calvi, M. (2012). Farmacovigilanza: le cause della sotto-segnalazione nella fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 4 (4), 49-59.

² Bouvy, J. C., De Bruin, M. L., & Koopmanschap, M. A. (2015). Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug safety*, 38 (5), 437-453.

³ The WHO programme for international drug monitoring. (n.d.). Consultato in data Giugno 26, 2015, da WHO: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/

valori indicativi sulla loro efficacia, sicurezza e tollerabilità nella popolazione reale⁴. La necessità di svolgere educazione in ambito di farmacovigilanza è motivata dal fatto che i pazienti risultano carenti di informazioni⁵ e la maggior parte di loro ritiene che segnalare ADR agli organismi competenti non sia un loro compito, ma che spetti agli operatori sanitari⁶. Con ciò va considerato il percepito dei pazienti rispetto allo sperimentare sulla propria pelle segni e sintomi di ADR: molto frequente, infatti, è la sovrapposizione di segni e sintomi aspecifici comuni nella vita di tutti i giorni (ad esempio cefalea, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, nausea, vertigini) con quelli di vere e proprie ADR, che può condurre a un'erronea attribuzione degli stessi a una reazione avversa da farmaco⁷.

2.2 Rilevanza delle segnalazioni di ADR e contributo dell'infermieristica

La segnalazione di ADR, pur costituendo soltanto il reporting successivo ad un evento avverso, rappresenta la possibilità di prevenire o affrontare in maniera più consapevole eventuali episodi analoghi futuri. La quantità e la qualità delle segnalazioni effettuate consentono di incrementare i benefici derivanti dall'aggiornamento dei profili di sicurezza del farmaco e dalla diffusione di tali nuove informazioni presso gli utilizzatori e gli operatori sanitari⁸. Come si può notare dallo schema in Allegato 1, il percorso articolato di una segnalazione ne garantisce la veridicità, la qualità e l'inserimento in database sovranazionali, le cui maggiori potenzialità sono centralizzazione e connessione tra le parti coinvolte nel processo. Il primo anello del percorso di segnalazione può essere un cittadino o un operatore sanitario, la segnalazione da egli effettuata viene inviata al responsabile di farmacovigilanza locale, persona di riferimento per ogni ASL (Azienda Sanitaria Locale), AO (Azienda Ospedaliera) o IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) che è registrata ed abilitata per la gestione e l'inserimento delle segnalazioni nella RNF

⁴ Magro, L., & Moretti, U. (2014). Gli obiettivi e i metodi della farmacovigilanza. *FaViFAD - corsi di Formazione A Distanza in FarmacoVigilanza*, 3

⁵ Knapp, P., Raynor, D. K., Woolf, E., Gardner, P. H., Carrigan N., & McMillan, B. (2009). Communicating the Risk of Side Effects to Patients An Evaluation of UK Regulatory Recommendations. *Drug Safety*, 32 (10), 837-849.

⁶ Lorimer, S., Cox, A., & Langford, N. J. (2012). A patient's perspective: the impact of adverse drug reactions on patients and their views on reporting. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37 (2), 148-52.

⁷ Tan, K., Petrie, K. J., Faasse, K., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Unhelpful information about adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 349. doi: 10.1136/bmj.g5019

⁸ Croesi, B., Guarnone, E., & Calvi, M. (2012). Farmacovigilanza: le cause della sotto-segnalazione nella fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 4 (4), 49-59.

(Rete Nazionale di Farmacovigilanza). La RNF è una rete chiusa informatizzata che raccoglie le segnalazioni provenienti da tutta Italia e mette in comunicazione strutture sanitarie, industrie farmaceutiche e regioni, per mezzo dei Centri Regionali di Farmacovigilanza. A livello nazionale le attività di farmacovigilanza sono di competenza dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) cui spetta la condivisione della segnalazione a livello europeo e globale, garantita mediante la trasmissione a EudraVigilance (network internazionale che contiene i reports delle reazioni avverse ai farmaci autorizzati in tutta l’Unione Europea) e al database OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)⁹. La farmacovigilanza in Italia ha recentemente raggiunto risultati molto positivi in quanto le segnalazioni inserite nel 2014 nella RNF si sono attestate ad un tasso di 858 segnalazioni per milione di abitanti, risultato ben superiore al gold standard proposto dall’OMS di almeno 300 segnalazioni per milione di abitanti, soglia indicativa di un efficiente sistema di farmacovigilanza. In particolare la regione Veneto nel 2014 ha fornito alla RNF 6758 segnalazioni, posizionandosi al secondo posto sul territorio nazionale per quantità di segnalazioni. Quasi la metà delle segnalazioni italiane è pervenuta da medici ospedalieri (46%), seguono i farmacisti (18%) e gli specialisti (18%); per la professione infermieristica, che ha contribuito al database della RNF con il solo 3% delle segnalazioni, ci sono ancora passi da muovere in ambito di farmacovigilanza¹⁰. La scarsa propensione degli infermieri a segnalare ADR potrebbe essere riconducibile a:

- insicurezza che l’evento rilevato possa essere effettivamente un’ADR,
- incapacità di riconoscere il farmaco sospetto,
- carenza di conoscenze o timore di sostituirsi al medico nel fare diagnosi di un evento clinico¹¹.

L’importanza del ruolo dell’infermiere in farmacovigilanza non è ascrivibile esclusivamente alla sua conoscenza professionale dei farmaci, ma soprattutto alla più basilare attività infermieristica: l’osservazione e l’ascolto del paziente. Proprio per il tipo di contatto e di rapporto che costruisce con quest’ultimo e per il proprio patrimonio conoscitivo ed esperienziale, egli si trova in una posizione privilegiata per osservare,

⁹ Magro, L., & Moretti, U. (2014) Gli obiettivi e i metodi della farmacovigilanza. *FaViFAD - corsi di Formazione A Distanza in FarmacoVigilanza*, 3

¹⁰ Moretti, U. (2014). Rapporto Veneto FV 2014

¹¹ Opri, S., D’Incau, P., Meglioranza, M., Pignata, C., Brasola, S., Conforti, A., & Leone, R. (2011). Venus Study: infermieri e farmacovigilanza sul campo. Progetto di formazione e ricerca. *Assistenza Infermieristica e Ricerca*, 30 (1), 6-15.

correlare e documentare eventuali reazioni avverse date dalla farmacoterapia¹². Il contributo che l'infermiere può fornire in ambito di farmacovigilanza si esplica anche attraverso un'azione indiretta, cioè l'educazione rivolta ai pazienti sulla conoscenza delle possibili ADR ai farmaci che stanno assumendo affinché essi siano consapevoli della loro eventualità, pronti al loro riconoscimento e sensibilizzati rispetto alla possibilità di prendere parte attiva alla loro prevenzione e all'implementazione della conoscenza scientifica mediante la segnalazione agli organismi competenti, anche attraverso gli operatori sanitari responsabili della loro assistenza. Inoltre è stato provato che gli assistiti che hanno ricevuto educazione da un infermiere in ambito di ADR dimostrano maggiore aderenza al piano terapeutico, specialmente in termini di *autonomy* (assunzione di responsabilità e partecipazione), *power* (conoscenza e motivazione) e *security* (fiducia, esperienza di cura, contatto con l'infermiere)¹³.

2.3 Il contesto reumatologico ambulatoriale: farmaci biologici e il loro profilo di sicurezza

Come contesto di studio è stato scelto l'ambito reumatologico ambulatoriale, in quanto ha permesso di coinvolgere un campione piuttosto eterogeneo di pazienti e vede come principale strategia terapeutica l'impiego della farmacoterapia, in particolare con principi attivi di origine biologica. Le patologie reumatologiche sono condizioni morbose caratterizzate dalla presenza di disturbi e/o danni a carico delle articolazioni, riduzione della capacità funzionale, coinvolgimento di strutture periarticolari come tendini, legamenti, muscoli e di altri organi e apparati. Il loro trattamento prevede generalmente l'impiego di farmaci analgesici, antinfiammatori non steroidei e cortisonici e farmaci antireumatici in grado di modificare la patologia (DMARD dall'acronimo inglese *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*), molecole sintetiche o biologiche strutturalmente diverse tra loro, caratterizzate dalla capacità, soprattutto quando usate in associazione, di migliorare la qualità di vita dei pazienti attraverso il controllo di segni e sintomi della

¹² Chiave, P., De Angelis, A., Ramacciati, N., Vellone, E., & Alvaro, R. (2013). Come migliorare i percorsi formativi per la segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR): una revisione della letteratura. *SCENARIO*, 30 (3), 31-35.

¹³ Larsson, I., Arvidsson, S., Bergman, S., & Arvidsson, B. (2010). Patients' perceptions of drug information given by a rheumatology nurse: a phenomenographic study. *Musculoskeletal Care*, 8 (1), 36-45.

patologia e la riduzione della sua progressione¹⁴. I farmaci biologici in uso in campo reumatologico agiscono neutralizzando in maniera selettiva e mirata i principali mediatori del processo flogistico causa di danni articolari come TNF- α (fattore di necrosi tumorale-alfa), IL-1 e IL-6 (interleuchine 1 e 6), linfociti B e T¹⁵. Secondo la definizione dell'EMA *“un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; [...] sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità”*. L'AIFA, nel *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari¹⁶ definisce con queste parole i farmaci biologici:

I medicinali biologici e biotecnologici [...] sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia. [...] I medicinali sintetizzati per via biotecnologica differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, del profilo di glicosilazione). [...] Inoltre la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite biotecnologie che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, [...] nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. [...] La struttura molecolare e il processo di produzione dei biologici giocano un ruolo importante nel determinare il potenziale immunogenico di questi medicinali, infatti un'ulteriore caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: tali molecole hanno la potenzialità di essere riconosciute come “non-self” dall'organismo del paziente.

Secondo la direttiva 2010/84/EU, i medicinali biologici sono classificati come “priorità” per le attività di farmacovigilanza anche in virtù del fatto che i loro dati di esperienza post commercializzazione sono limitati; la RNF, dunque, rappresenta uno strumento di concretizzazione della legislazione europea che consente di aumentare trasparenza e comunicazione per il corretto utilizzo dei biologici. Altro aspetto del contesto in cui si sviluppa lo studio sicuramente rilevante per modulare l'assistenza e l'educazione infermieristica da mettere in atto è il regime di trattamento ambulatoriale. Esso, infatti, vede i pazienti usufruire dei locali e dei servizi sanitari solo saltuariamente (mediamente mensilmente o bimensilmente) e prevede che essi gestiscano in autonomia tutti gli aspetti

¹⁴ Gualano, M. R., Cadeddu, C., Nicolotti, N., de Waure, C., La Torre, G., Montecucco, C., Ricciardi, W. (2010). Panoramica sui farmaci biologici disponibili per il trattamento dell'Artrite Reumatoide. *ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH*, 7 (2), S18-S25

¹⁵ Cantarini, L., & Simonini, G. (2014). Linee guida per la diagnosi e la terapia delle malattie autoinfiammatorie. *SNLG-Regioni – Reumatologia*

¹⁶ AIFA (2013). AIFA Position Paper - I Farmaci Biosimilari.

di vita quotidiana condivisa con la malattia e gran parte di essa, inclusa la somministrazione della maggioranza della terapia (talvolta anche farmaci biologici). Per queste ragioni la permanenza in ambulatorio di un infermiere formato dovrebbe prevedere spazi educativi in grado di consolidare la conoscenza della patologia e la sua gestione, esplorando argomenti quali caratteristiche del farmaco in uso, modalità di conservazione, posologia, procedura di somministrazione, tempi di efficacia attesi, possibili effetti collaterali ed eventuali comportamenti da adottare. L'attività infermieristica appena descritta permetterebbe di far fronte alla necessità di dar luogo a un più ampio coinvolgimento dei pazienti nel risk management legato alle ADR e di sviluppare programmi educativi specifici¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹ e ricerca sulle più idonee modalità comunicative²⁰⁻²¹⁻²².

2.4 Scopo, ipotesi e quesiti di ricerca

Lo scopo del presente studio è educare i pazienti alla conoscenza e al precoce riconoscimento delle ADR che possono verificarsi durante il trattamento con il farmaco biologico in uso e alla loro tempestiva segnalazione all'equipe curante. Nel compiere tale attività, l'infermiere adempirebbe al suo ruolo di educatore, supporto per il paziente, segnalatore di ADR, promotore della ricerca scientifica e supporto al team assistenziale in ambito di farmacovigilanza. Lo studio si propone anche di confrontare a priori le ADR a farmaci biologici e sintetici sulla popolazione reale reperite nella RNF, per stabilire preventivamente se e in che misura i farmaci biologici risultano essere più "pericolosi" in termini di ADR rispetto ai sintetici.

¹⁷ Bahri, P. (2010). Public pharmacovigilance communication: a process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Safety*, 33 (12), 1065-79.

¹⁸ Knapp, P., Raynor, D. K., Woolf, E., Gardner, P. H., Carrigan N., & McMillan, B. (2009). Communicating the Risk of Side Effects to Patients An Evaluation of UK Regulatory Recommendations. *Drug Safety*, 32 (10), 837-849.

¹⁹ Lorimer, S., Cox, A., & Langford, N. J. (2012). A patient's perspective: the impact of adverse drug reactions on patients and their views on reporting. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37 (2), 148-52.

²⁰ Bahri, P., & Harrison-Woolrych, M. (2012). Focusing on risk communication about medicines: why now? *Drug Safety*, 35 (11), 971-5.

²¹ Peters, E., Hart, P. S., & Fraenkel, L. (2011). Informing patients the influence of numeracy, framing, and format of side effect information on risk perceptions. *Medical Decision Making*, 31 (3), 432-436.

²² Büchter, R. B., Fechtelpeter, D., Knelangen, M., Ehrlich, M., & Waltering, A. (2014). Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 14 (1), 76.

L'ipotesi dello studio è che l'infermiere che assiste pazienti affetti da patologia reumatologica in trattamento con farmaci biologici i quali, per la propria natura d'origine e l'incertezza del profilo di sicurezza, necessitano di controllo, vigilanza e segnalazione, si dimostra:

- punto di riferimento sulla tematica per il paziente e per il team assistenziale;
- segnalatore di ADR in quanto operatore sanitario;
- promotore della ricerca scientifica per il bene degli assistiti attraverso le segnalazioni all'AIFA (artt. 11 e 12 Codice Deontologico).

I quesiti della ricerca ai quali si cercherà di dare risposta sono:

- Qual è il ruolo dell'infermiere nell'attività di farmacovigilanza e che rilevanza ha come di punto di riferimento e collegamento tra paziente e team assistenziale?
- Quali sono le ADR riscontrate a livello nazionale nei pazienti in trattamento per patologia reumatologica con farmaci biologici e sintetici? Quali confronti ed affermazioni statistiche possono essere fatte tra le due classi? Quali risultano utili anche in funzione di un potenziamento dell'azione educativa infermieristica?
- Quali sono le ADR riscontrate nell'ambito di studio? Quali confronti ed affermazioni statistiche possono essere fatte? Quali risultano utili anche in funzione di un potenziamento dell'azione educativa infermieristica?
- Quali sono le azioni educative messe in atto? Quali possono essere potenziate?
- Qual è la percezione del paziente circa l'utilità della presenza di un infermiere formato per accompagnarlo nel suo percorso terapeutico?

3 QUADRO TEORICO DI RIFERIMENTO

3.1 Revisione bibliografica

La revisione della letteratura è incentrata sull'intervento fondamentale che ci si propone di attuare, cioè l'educazione del paziente e la comunicazione delle possibili ADR. Gli articoli inclusi nella revisione bibliografica sono stati reperiti a partire dalla ricerca sulla banca dati PubMed tramite l'uso dei seguenti MeSH (*Medical Subject Headings*) terms:

- Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions,
- Patient Education as Topic
- Communication,
- Consumer Health Information,

combinati nelle tre seguenti stringe di ricerca:

- "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] AND "Communication"[Majr]
- "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] AND "Consumer Health Information"[Mesh]
- "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] AND "Patient Education as Topic"[Mesh]

Sono stati impostati filtri aggiuntivi come:

- articoli pubblicati successivamente al 2010 (ad esclusione di un articolo),
- articoli disponibili in lingua inglese,
- articoli riguardanti la specie umana,

e sono state usate opzioni di facilitazione di ricerca come:

- selezione di *subheadings*,
- utilizzo di MeSH sotto forma di *Major Topic*. (Allegato 2)

Gli articoli selezionati anche in base alla pertinenza al tema trattato e all'utilità al fine della tesi, sono stati visionati in formato full text. La revisione ha permesso di descrivere un quadro generale del contesto in cui si sviluppa il problema in analisi e ha fornito una linea generale d'azione per mettere in pratica l'educazione sulla conoscenza e comunicazione delle ADR al paziente.

3.2 L'educazione dei pazienti sulle ADR

Dagli articoli selezionati sono state estrapolate le indicazioni per programmare l'intervento educativo e le concrete modalità comunicative più efficaci per metterlo in atto. Le azioni che hanno la precedenza assoluta nell'educazione ai pazienti sulle possibili ADR ai farmaci che stanno utilizzando sono:

- effettuare una ricerca sui farmaci in uso nel contesto di studio
- stabilire un progetto comunicativo pianificato secondo evidenza scientifica:
 - analisi del problema,
 - definizione delle strategie,
 - sviluppo dei materiali,
 - attuazione,
 - valutazione e riprogrammazione²³.

In secondo luogo vanno prese in considerazione le modalità concrete di comunicazione e di espressione del messaggio relativo ai rischi associati all'assunzione di una terapia, tra le quali:

- formato numerico:
 - percentuale (numero, intero o decimale, in un campione di 100 unità, es. 2%)
 - frequenza naturale (numeratore intero espresso in un campione di 1000, es. 20/1000),
 - frequenza variabile (denominatore variabile in modo tale da risultare come il più piccolo multiplo di 10, con un nominatore superiore a 1, es. 2/100);
- descrittori verbali:
 - “*very common*”,
 - “*common*”,
 - “*uncommon*”,
 - “*rare*”
 - “*very rare*”²⁴;

²³ Bahri, P. (2010). Public pharmacovigilance communication: a process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Safety*, 33 (12), 1065-79.

- forma espressiva del linguaggio:
 - positiva (es. *do not get a bad blistering rash*),
 - negativa (es. *get a bad blistering rash*)²⁵;
- combinazioni tra le modalità espressive descritte.

Altri suggerimenti ricavati dalla revisione per dare vita ad una comunicazione efficace sono:

- evitare gergo medico, esprimersi adagio e con frasi brevi²⁶,
- prestare attenzione a non generare l'effetto nocebo²⁷.

Dopo aver esplorato il contesto di studio, definito i tempi a disposizione per mettere in atto l'azione educativa e approfondito gli argomenti da comunicare all'utenza, si è proceduto condensando gli elementi forniti dalla revisione per dar luogo alla miglior azione educativa possibile. Le indicazioni che si sono delineate sono le seguenti: esclusione di descrittori verbali per informare i pazienti sul rischio di ADR, ma uso di informazioni numeriche in quanto conducono ad una migliore stima del rischio²⁸, trasformazione dei termini tecnici in espressioni maggiormente comprensibili ai pazienti e declinazione in segni e sintomi delle condizioni mediche citate come reazioni avverse nelle schede tecniche dei principi attivi²⁹. Non sono state fatte distinzioni tra informazioni in forma negativa o positiva. Un tentativo di allontanare l'effetto nocebo consiste nel dichiarare, precedentemente all'azione educativa vera e propria, una premessa che ha l'intenzione di non creare allarmismo o aspettative negative e di rassicurare i pazienti rispetto al fatto che le ADR che gli saranno comunicate non sono da considerare eventi certi. Oltre alle indicazioni pratiche per svolgere l'intervento educativo proposto, la revisione ha fornito alcune considerazioni

²⁴ Büchter, R. B., Fechtelpeter, D., Knelangen, M., Ehrlich, M., & Waltering, A. (2014). Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 14 (1), 76.

²⁵ Peters, E., Hart, P. S., & Fraenkel, L. (2011). Informing patients the influence of numeracy, framing, and format of side effect information on risk perceptions. *Medical Decision Making*, 31 (3), 432-436.

²⁶ Smith, P. D., & Sharp, S. (2013). Health literacy and prescribing: it is time to change old habits. *American family physician*, 87 (11), 755.

²⁷ Tan, K., Petrie, K. J., Faasse, K., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Unhelpful information about adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 349. doi: 10.1136/bmj.g5019

²⁸ Büchter, R. B., Fechtelpeter, D., Knelangen, M., Ehrlich, M., & Waltering, A. (2014). Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 14 (1), 76.

²⁹ Smith, P. D., & Sharp, S. (2013). Health literacy and prescribing: it is time to change old habits. *American family physician*, 87 (11), 755.

dalle quali non è possibile prescindere: subire un'ADR ha un forte impatto emozionale sul paziente, può intaccare la relazione con il personale sanitario ed influenzare la decisione di intraprendere, riprendere o interrompere un trattamento terapeutico³⁰⁻³¹. Se si considera, poi, che il cuore di un buon risk management è la comunicazione del rischio stesso²¹, l'intervento educativo risulta tanto fondamentale quanto delicato e dovrebbe essere praticato da personale esperto in materia di farmacovigilanza perché il suo fallimento potrebbe comportare perdita di fiducia nell'equipe curante e compromettere l'intero percorso terapeutico-assistenziale. Ciò che è stato identificato come elemento disturbante per la comunicazione e che potrebbe intaccare l'efficacia dell'intervento educativo è rappresentato dalle differenze tra pazienti ed operatori sanitari nella percezione del rischio³², ma al contempo viene ricordato che esistono sintomi soggettivi che solo il paziente può definire e che il personale sanitario non potrebbe altrimenti cogliere in autonomia, perciò risulta fondamentale reperire le informazioni sulle ADR direttamente dai pazienti, in qualsiasi contesto e tempo³³.

3.3 Concetti di riferimento per lo sviluppo dello studio

Nel corso degli anni la definizione di ADR è stata più volte modificata fino all'ultima stringata dicitura della Direttiva UE 84/2010: “*effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*” che include, come specificato dalla stessa direttiva, i danni da farmaci derivanti da:

- uso non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale;
- uso improprio;
- abuso;
- associazione all'esposizione per motivi professionali.

³⁰ Lorimer, S., Cox, A., & Langford, N. J. (2012). A patient's perspective: the impact of adverse drug reactions on patients and their views on reporting. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37 (2), 148-52.

³¹ Tan, K., Petrie, K. J., Faasse, K., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Unhelpful information about adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 349. doi: 10.1136/bmj.g5019

³² Bahri, P., & Harrison-Woolrych, M. (2012). Focusing on risk communication about medicines: why now? *Drug Safety*, 35 (11), 971-5.

³³ Basch, E. (2010). The missing voice of patients in drug-safety reporting. *New England Journal of Medicine*, 362 (10), 865-869.

Trattando di ADR ci si addentra necessariamente nel campo della farmacovigilanza, che vede la sua nascita verso la fine del XIX secolo nell'iniziativa della rivista *Lancet* che pubblicò dei *case report* di episodi di decesso correlati all'anestesia. Nello sviluppo della disciplina, i passi in avanti erano sempre preceduti da diffusi casi di danni da farmaci, infatti il progresso più rilevante avvenne nel 1961 a seguito della tragedia della talidomide e della sua teratogenicità, quando l'attività di segnalazione da spontanea e non regolamentata, basata di fatto sulla pubblicazione di *case report* nelle riviste scientifiche, diventò disciplinata da leggi e promossa e gestita dalle autorità sanitarie. Oggi nel contesto italiano la farmacovigilanza è materia di pertinenza dell'AIFA, ente pubblico che opera sotto la direzione del Ministero della Salute e conformemente alle modalità stabilite a livello comunitario dall'EMA (European Medicines Agency). Le tappe fondamentali dello sviluppo normativo della farmacovigilanza in Italia sono descritte di seguito. Con la circolare n. 7 del Ministero della Sanità del 16 gennaio 1965 si invitavano i medici a segnalare tramite una scheda allo stesso Ministero qualsiasi effetto tossico che si fosse manifestato in corso di farmacoterapia; la risposta fu quasi inesistente. Si susseguirono diversi decreti e circolari ministeriali fino alla legge n. 531 del 29 dicembre 1987 che rese la segnalazione di ADR obbligatoria per i medici, concetto esteso anche ai farmacisti esclusivamente relativamente ai farmaci senza obbligo di prescrizione e prodotti da banco, con l'ulteriore introduzione di sanzioni per i professionisti che non si fossero attenuti all'obbligo mediante il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997. Dal 2001 il Ministero della Salute rese operativa la Rete Nazionale di Farmacovigilanza. I decreti legislativi n. 95 dell'8 aprile 2003 e n. 219 del 24 aprile 2006 uniformano il sistema di farmacovigilanza italiano a quello degli altri stati europei (attuazione delle direttive 2001/83/CE e 2003/94/CE) e prevedono:

- segnalazione obbligatoria di sospette reazioni avverse gravi o inaspettate, e qualsiasi reazione avversa osservata da vaccini e medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi periodicamente pubblicati dall'AIFA,
- segnalazione come atto deontologico, e non intimato da sanzioni,
- definizione di linee guida su quali reazioni segnalare in relazione al principio attivo che si suppone le abbia causate,
- estensione della possibilità di segnalare anche ad infermieri e ostetriche.

La Direttiva 2010/84/EU, in vigore anche in Italia da luglio 2012, riporta le seguenti novità per la farmacovigilanza:

- nuova definizione di ADR che include anche overdose, uso *off label*, misuso, abuso, esposizione occupazionale;
- presentazione delle nuove schede di segnalazione di reazione avversa per operatori sanitari in formato elettronico;
- centralizzazione a livello europeo delle liste dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.

L'ultimo intervento legislativo italiano risale al decreto ministeriale n. del 30 aprile 2015 che, tra le innovazioni, include:

- esortazione delle regioni affinché promuovano progetti di farmacovigilanza attiva, formazione sul campo e sistemi di monitoraggio della sicurezza dei medicinali, con specifico riferimento ai biologici;
- obbligo per medici ed gli operatori sanitari di segnalare le sospette reazioni avverse entro 48 ore da quando ne sono venuti a conoscenza, periodo di tempo ridotto a 36 ore per i farmaci di origine biologica;
- promozione dell'uso del web come canale preferenziale rispetto al cartaceo per la trasmissione delle segnalazioni agli organismi competenti.

Calandoci nel contesto veneto, con la DGR n. 641 del 7 maggio 2013 è stato approvato il documento "Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione del Veneto", che unitamente alla "Scheda di prescrizione dei farmaci biologici" per ciascuna delle tre aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologica e all'elenco dei "Centri Autorizzati alla prescrizione di farmaci Biologici", costituisce il documento di riferimento regionale in materia. Le linee di indirizzo per l'ambito reumatologico indicano, tra l'altro:

- l'inizio della terapia con biologico solo quando persiste una discreta attività di malattia misurata sulle scale DAS 28 (*Disease Activity Score*) e ASDAS-CRP (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - C-reactive protein*) e dopo trattamento inefficace con farmaci DMARD non biologici;
- tenuto conto delle caratteristiche del paziente, a parità di condizioni ed in assenza di controindicazioni specifiche, che la scelta del clinico ricada nell'opzione terapeutica meno costosa per il SSN.

Inoltre, la Scheda di prescrizione che correda le Linee di indirizzo costituisce il documento prescrittivo regionale per i farmaci biologici. Tale documento viene compilato dal clinico on line sul Registro Veneto dei Farmaci Biologici, strumento informatico mediante il quale la Regione Veneto persegue le finalità del governo dell'appropriatezza e del monitoraggio delle terapie con farmaci biologici. Attraverso la sua compilazione da parte del medico è possibile monitorare l'epidemiologia delle patologie reumatiche e le rispettive modalità di trattamento (con farmaci biologici e non); inoltre esso rappresenta un database unico regionale e un'interfaccia per la stesura dei piani terapeutici, oltre a consentire il monitoraggio della spesa anche attraverso la registrazione delle dispensazioni effettuate. La DGR e gli strumenti di monitoraggio dei farmaci biologici con essa istituiti, vedono tra le loro finalità allocare le risorse economiche disponibili nel modo migliore possibile, data l'onerosità economica dei biologici (secondo la DGR 641/2013 costo mensile dei farmaci biologici al dosaggio di mantenimento va da 732 a 5.273€, ai quali vanno addizionati i costi di somministrazione) derivante dagli enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure³⁴.

Oltre alle nozioni di farmacovigilanza, i concetti di riferimento dello studio coinvolgono il campo dell'infermieristica anche nelle sue estensioni di risk management e adempienze normativo-deontologiche. Il risk management viene realizzato tramite l'attività di farmacovigilanza stessa, qui considerata come strumento di gestione e prevenzione del rischio clinico, miglioramento della qualità assistenziale e garanzia della sicurezza del paziente (art. 29 Codice Deontologico). Le adempienze normativo-deontologiche coinvolte nell'argomento di studio richiamano le fonti di diritto secondarie di Codice Deontologico e Profilo Professionale per due aspetti della professione infermieristica distinti, ma concorrenti e complementari nello scopo del presente studio:

- promozione della ricerca e della conoscenza scientifica mediante l'attività di farmacovigilanza (artt. 11 e 12 Codice Deontologico);
- supporto al paziente nel percorso terapeutico-assistenziale mediante una efficace azione informativa e soprattutto educativa sulla gestione della terapia e sull'evenienza di ADR (artt. 22, 23 e 24 Codice Deontologico; art. 1 comma 2 Profilo Professionale).

³⁴ AIFA (2013). AIFA Position Paper - Farmaci Biosimilari.

Contestualmente si ricorda che l'obiettivo dell'infermiere educatore non è un semplice trasferimento di contenuti e conoscenza, ma far emergere le potenzialità del soggetto, inducendo in egli mutamento ed evoluzione al fine di coinvolgerlo come parte attiva del percorso terapeutico-assistenziale.

3.4 Le patologie reumatologiche e il ruolo dell'infermiere in reumatologia

Il Ministero della Salute stima che in Italia le malattie reumatologiche infiammatorie (artrite reumatoide, spondiloartrite e artrite psoriasica) coinvolgano più di un milione di pazienti, cioè oltre il 2% della popolazione adulta, con predilezione per le donne in misura di oltre tre volte superiore agli uomini³⁵. Contestualmente si descrivono le patologie reumatologiche incontrate nel setting di studio:

- Artrite reumatoide, è l'artrite di più frequente riscontro che in Italia interessa circa 400.000 persone prevalentemente di sesso femminile. Colpisce la membrana sinoviale provocando infiammazione e distruzione di articolazioni e ossa adiacenti; nella sua forma più tipica è associata ad evidenza sierologica di flogosi e di autoimmunità, ma possono sussistere anche forme sieronegative, caratterizzate dall'assenza nel siero di autoanticorpi. A seconda all'età di insorgenza dei sintomi e della loro severità, si stima che l'artrite reumatoide riduca l'aspettativa di vita di chi ne è affetto di 3-18 anni rispetto a quella della popolazione media³⁶.
- Spondiloartrite, riporta come sintomatologia principale l'infiammazione delle entesi (sedi di inserzione di tendini, legamenti e capsule articolari) di colonna vertebrale, articolazioni sacroiliache e degli arti inferiori. L'evoluzione delle spondiloartriti può assumere un'impronta molto invalidante con l'instaurarsi di una progressiva riduzione della capacità di movimento della colonna vertebrale fino all'anchilosi, stadio in cui il danno è irreversibile.

³⁵ Ministero della Salute. (2011). Relazione sullo stato sanitario del paese 2009-2010. Ministero della Salute. Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario.

³⁶ de Waure, C., Sferazza, A., Gualano, M. R., Di Nardo, F., Caddeu, C., La Torre, G., Montecucco, C., et al. (2012). Epidemiologia e burden of disease dell'Artrite Reumatoide. *ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH*, 7 (2), S3-S13.

- Artrite psoriasica, è un'artropatia solitamente associata a psoriasi cutanea e/o ungueale, ha una prevalenza generale del 2 - 3%³⁷ e presenta differenti modalità di espressione clinica che generalmente si identificano nella compromissione dello scheletro assiale e delle articolazioni periferiche (soprattutto le piccole articolazioni di mani e piedi).

Operando con le patologie appena descritte e nel contesto definito nel capitolo 2.3, l'infermiere ricopre un ruolo poliedrico di fondamentale importanza definito secondo i criteri dell'Evidence Based Nursing nelle raccomandazioni elaborate dall'European League Against Rheumatism (EULAR) nell'anno 2011³⁸. Anche se calare correttamente le raccomandazioni EULAR nel contesto di studio risulta difficoltoso in quanto sono rivolte ad infermieri con formazione specifica in reumatologia, tipo di formazione attualmente inesistente in Italia, è comunque utile far riferimento a tale documento per definire le questioni fondamentali alle quali un professionista dovrebbe fare fronte e i comportamenti che sarebbe auspicabile adottasse nell'assistenza al paziente reumatologico; gli aspetti maggiormente coinvolti riguardano il profilo tecnico, organizzativo, educativo e relazionale. Per quanto concerne l'aspetto tecnico l'infermiere dovrebbe acquisire tutte le necessarie conoscenze relative ai farmaci in uso, modalità di conservazione, preparazione, somministrazione e monitoraggio del paziente durante la stessa ed immediatamente dopo. Le abilità tecniche dell'infermiere si riflettono, inoltre, nella sua partecipazione al controllo dell'attività della malattia e nella sua gestione globale cercando di contenerne i costi (raccomandazioni EULAR n. 4 e 10). Di non minore importanza sono le problematiche organizzative relative alla gestione degli appuntamenti, al rispetto degli intervalli di somministrazione, all'aggiornamento della documentazione clinica ed alla pianificazione degli accessi ambulatoriali e dei relativi carichi di lavoro. Oltre a ciò l'infermiere gestisce le attività che si dovessero rendere necessarie in relazione alla comparsa di eventi avversi o di situazioni di rischio durante il trattamento con farmaci biologici, collaborando con il medico specialista. Attraverso le raccomandazioni n. 7 e 8 l'EULAR sottolinea l'importanza dell'aggiornamento su normative vigenti, protocolli e linee guida specifiche del contesto reumatologico per garantire un percorso di cura sicuro e di alta qualità e la

³⁷ Catanoso, M., Pipitone, N., & Salvarani, C. (2012). Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 64 (2), 66-70.

³⁸ van Eijk-Hustings, Y., van Tubergen, A., Boström, C., Braychenko, E., Buss, B., Felix, J., Firth, J., et al. (2012). EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (1), 13-19

necessità di sottoporsi come professionisti a formazione continua in materia per mantenere valide conoscenze ed abilità. Un'efficace *patient education* andrebbe sistematicamente effettuata per tutti i candidati al trattamento con farmaci biologici. Un consulto con un infermiere, infatti, migliora il livello di comunicazione, la continuità del percorso assistenziale e la relativa soddisfazione del paziente, in quanto egli promuove iniziative di *self-management* finalizzate a far raggiungere al paziente un maggior senso di controllo della malattia, *self-efficacy* ed *empowerment* (raccomandazioni EULAR n. 1, 2 e 6). I programmi educativi gestiti da infermieri, rispetto a consulti forniti da medici, sono in grado di aumentare la soddisfazione dei pazienti in termini di coping, attività della malattia, dolore, fatigue, qualità di vita, senza che si verifichi alcuna perdita di efficacia clinica del trattamento³⁹. Le abilità relazionali sono implicate fin dall'approccio iniziale al paziente adulto affetto da patologia cronica, con il quale il processo terapeutico-assistenziale non può essere considerato la somma di atti di cura, ma un percorso multiprofessionale condiviso con obiettivi comuni, di cui l'infermiere si fa garante, che valorizza abilità e conoscenze del paziente stesso e ne favorisce sicurezza ed autonomia. Considerando, infine, l'impatto delle patologie reumatologiche nella qualità di vita dei pazienti e le disabilità che esse possono generare, un'ulteriore valutazione che gli infermieri dovrebbero attuare riguarda le problematiche psico-sociali con lo scopo di minimizzare la possibilità che i pazienti sviluppino ansia e depressione (raccomandazione EULAR n. 5).

³⁹ Koksvik, H. S., Hagen, K. B., Rødevand, E., Mowinckel, P., Kvien, T. K., & Zangi, H. A. (2013). Patient satisfaction with nursing consultations in a rheumatology outpatient clinic: a 21-month randomised controlled trial in patients with inflammatory arthritides. *Annals of the rheumatic diseases*, 72 (6), 836-843.

4 MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello studio

Per il presente studio si è scelto un disegno di tipo osservazionale di coorte in modo tale da poter conseguire gli obiettivi primari di esplorare le caratteristiche del campione selezionato, mettere in atto l'intervento educativo proposto nello scopo dello studio, indagare l'avvento di ADR durante il trattamento con il farmaco biologico in uso e verificare il gradimento dell'intervento posto in essere. Come obiettivo secondario ci si è proposti di verificare eventuali relazioni tra le variabili prese in esame quali: dati anagrafico-sociali, gradimento dell'intervento educativo ricevuto, numero di ADR manifestate e loro caratteristiche. Lo studio si è articolato nelle seguenti fasi:

- definizione del problema sulla base dell'ipotesi di ricerca;
- studio del problema e revisione bibliografica;
- definizione di setting e campione;
- selezione e strutturazione degli strumenti di raccolta dati;
- consulenza con esperto di analisi statistica per valutare l'utilità degli strumenti ai fini delle analisi statistiche e degli scopi da perseguire e definizione delle metodiche di analisi statistica da utilizzare;
- definizione progetto di tesi;
- richiesta di autorizzazione per la raccolta dati al direttore delle attività didattiche del C.d.L. di Infermieristica sede di Portogruaro, al Direttore di Unità Operativa e al Direttore Generale;
- colloquio di informazione e presentazione con l'infermiere Coordinatore di Unità Operativa e con il personale operante nel setting;
- ricerca dati nella RNF relativi alle ADR a farmaci biologici e sintetici usati per il trattamento di patologie reumatologiche sulla popolazione reale;
- conduzione del tirocinio elettivo, incontro con i pazienti, raccolta dati, attuazione dell'intervento educativo e somministrazione del questionario di gradimento;
- trasmissione delle segnalazioni raccolte al responsabile di farmacovigilanza locale;
- analisi statistica dei dati raccolti, con supporto di esperto di analisi statistica;
- discussione dei dati raccolti;
- stesura del presente elaborato.

4.2 Campione

Il campione è stato estratto tra i pazienti affetti da patologia reumatologica (artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica) in trattamento con farmaci biologici presso l'ambulatorio dell'U.O.C. di Medicina Generale del P.O. di San Donà di Piave dell'azienda ULSS n. 10 "Veneto Orientale". Non sono stati definiti criteri di esclusione.

4.3 Setting

L'attività di raccolta dati si è svolta dal 15 giugno al 15 luglio 2015 presso l'ambulatorio dell'U.O.C. di Medicina Generale del P.O. di San Donà di Piave dell'azienda ULSS n. 10 "Veneto Orientale".

4.4 Attività di raccolta dati

L'attività di raccolta dati è stata autorizzata dopo l'approvazione del progetto di tesi, degli strumenti di raccolta dati e della richiesta di poter svolgere il tirocinio elettivo da parte della direttrice del Corso di Laurea in Infermieristica della sede di Portogruaro, del Direttore di U.O., del Direttore delle Funzioni Ospedaliere e dal Direttore Generale dell'Azienda ULSS n. 10 "Veneto Orientale". Dopo aver ottenuto la suddetta autorizzazione si è proceduto ad accordare con il Coordinatore Infermieristico e con il personale infermieristico dell'ambulatorio tempi e modalità di permanenza e di incontro dei pazienti per non intralciare il lavoro del servizio. I pazienti sono stati approcciati singolarmente dopo la consegna di farmaci biologici con somministrazione sottocutanea a domicilio o dopo l'avvio della loro infusione endovenosa. Per prima cosa veniva spiegata loro la motivazione alla richiesta del loro contributo e lo scopo dello studio ed esposto o fatto leggere il consenso informato, restando a disposizione per qualunque chiarimento; contestualmente veniva sottolineata l'anonimità delle informazioni raccolte. Qualora i pazienti accettassero di partecipare allo studio, venivano rilevati i dati anagrafici richiesti dalla Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) - AIFA (iniziali di nome e cognome, età, sesso, origine etnica, peso, altezza, data ultima mestruazione per le donne) e la terapia in atto con relative posologia e indicazioni. Successivamente veniva

posto in essere l'intervento educativo vero e proprio riguardo la conoscenza e la possibile comparsa di ADR con il supporto di tabelle strutturate sulla base delle informazioni contenute nelle schede tecniche dei diversi principi attivi biologici (Allegati 3 - 10) e, contemporaneamente, venivano rilevate qualora si fossero verificate durante il trattamento con il farmaco biologico in uso e loro dettagli (descrizione dell'ADR, tempi di insorgenza e risoluzione, esito, eventuali azioni intraprese). Infine i pazienti erano invitati rispondere alle tre domande del questionario di gradimento autonomamente, in modo che non fossero influenzati con spiegazioni o interpretazioni personali di chi lo ha somministrato. Solo pochi pazienti, su loro richiesta, sono stati supportati nella lettura delle domande e delle possibilità di risposta a causa di deficit visivi. L'incontro con i pazienti è durato mediamente 8 – 15 minuti e il livello di approfondimento delle informazioni si è limitato a quanto richiesto dagli strumenti di raccolta dati (capitolo 4.5). I dati e le informazioni sulle ADR recuperati sono stati trasmessi al responsabile di farmacovigilanza locale, affinché avesse luogo la formalizzazione della loro segnalazione ed l'inserimento in RNF. Per raccogliere le segnalazioni di ADR su scala nazionale ai farmaci biologici e sintetici impiegati per il trattamento delle patologie reumatologiche è stato necessario accedere nella RNF, grazie alla collaborazione del responsabile di farmacovigilanza locale. Qui sono state ricercate le segnalazioni di ADR ai principi attivi biologici indicati dalla DGR 641/2013 per il trattamento delle patologie reumatologiche: certolizumab, golimumab, infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra, tocilizumab, rituximab, abatacept; e ai seguenti principi attivi sintetici metotressato, azatioprina, auranofin, cloroquina, idrossicloroquina, sulfasalazina, ciclosporina e leflunomide⁴⁰. Delle segnalazioni reperite, sono state considerate soltanto quelle nelle quali il principio attivo in esame era sospettato di aver causato l'ADR ed era utilizzato per il trattamento di artrite reumatoide, spondiloartrite o artrite psoriasica.

4.5 Strumenti di raccolta dati

Per la raccolta dati dai pazienti sono stati utilizzati i seguenti strumenti:

- consenso informato (Allegato 11), strutturato in modo tale da informare i pazienti sulle autorizzazioni precedentemente accordate per la realizzazione dello studio,

⁴⁰ SIDS - Farmacie Comunali Riunite di Reggio Emilia. (2014). Farmaci biologici per l'artrite reumatoide

spiegare loro scopo e modalità di conduzione dello stesso, giustificare il contributo loro richiesto definendo quali fossero i termini di collaborazione previsti e sottolineare la caratteristica di assoluta volontarietà della partecipazione eventualmente accordata;

- Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) – AIFA per operatori sanitari (Allegato 12);
- questionario di gradimento le cui prime due domande indagano se il paziente ha avuto chiarezza dei segni e sintomi da segnalare e se si è sentito adeguatamente supportato quando un infermiere formato gli ha spiegato i casi in cui segnalare ADR. Le opzioni di risposta delle prime due domande comprendevano i seguenti items secondo una scala di Likert: “Per niente”, “Molto poco”, “Un po’”, “Moderatamente” e “Molto”. La terza domanda verifica l’eventualità che il paziente abbia già segnalato ADR al personale dell’ambulatorio, prima del colloquio con l’intervistatore, con risposta dicotomica “Sì”/“No” (Allegato 13).

4.6 Affidabilità dei dati raccolti

I dati sono stati raccolti dalla scrivente che ha riportato oggettivamente le informazioni anagrafico-sociali-sanitarie e inerenti le ADR verificatesi sulla base di quanto dichiarato dai pazienti coinvolti. La posologia delle terapie con biologico è stata verificata nei piani terapeutici secondo il format del Registro Veneto dei Farmaci Biologici. Il campione non ha subito selezioni secondo criteri di esclusione, le circostanze di incontro e dialogo con i pazienti sono state pressoché costanti e l’intera conduzione dello studio ha rispettato le indicazioni dettate dal progetto. A motivo delle precedenti affermazioni si può dichiarare che i dati raccolti siano affidabili.

4.7 Analisi dei dati raccolti

Prima di essere analizzati, i dati raccolti sono stati ordinati e riassunti in tabelle con il supporto del software Excel di Microsoft Office 2011.

La prima analisi dei dati è stata fatta avvalendosi di nozioni di statistica descrittiva quali percentuale, media, mediana e deviazione standard, a seconda delle variabili prese in esame. La percentuale descrive, mediante un rapporto, la grandezza di una quantità rispetto

ad una di riferimento espressa in centesimi; permette di visualizzare rapidamente la porzione di dati considerati (numeratore) sul campione totale delle osservazioni (denominatore). Media e mediana sono misure di tendenza centrale; i due valori sono stati accostati per verificare la simmetricità della distribuzione, infatti più quest'ultima è simmetrica, più essi tendono a coincidere. Alla media viene associata la deviazione standard, valore indice di dispersione, cioè quanto le osservazioni discostano dalla loro media. Successivamente si sono indagate eventuali relazioni tra variabili mediante l'indice di correlazione di Pearson e il test di Fisher. L'indice di correlazione di Pearson (r) mette a confronto due variabili, esprimendo eventuale relazione di linearità tra esse. Esso assume sempre valori compresi tra -1 e 1: se $r < |0,3|$ si ha correlazione debole, se $|0,3| \leq r < |0,7|$ si ha correlazione moderata, se $r \geq |0,7|$ si ha correlazione forte. Se r è positivo le variabili si dicono direttamente correlate (all'aumentare di una, aumenta anche la seconda, e viceversa), se r è negativo le variabili si dicono inversamente correlate (all'aumentare di una, la seconda diminuisce, e viceversa). Il test di Fisher è un test di ipotesi usato per verificare la correlazione tra due variabili nominali dicotomiche, è stato preferito al test chi-quadro a causa della scarsa numerosità del campione, stimato inizialmente di 30-35 osservazioni. L'ipotesi nulla (H_0) è che le differenze osservate tra le popolazioni dei due campioni siano dovute al caso; rifiutare l'ipotesi nulla condurrebbe ad affermare che le differenze osservate tra le due popolazioni sono imputabili alla loro stessa origine. I calcoli previsti dal test forniscono il *p-value*, valore di probabilità che confrontato con il limite di significatività prefissato α permette di stabilire se accettare o rifiutare H_0 : se $p\text{-value} < \alpha$, H_0 è rifiutata e il risultato ottenuto è statisticamente significativo. Più il *p-value* si avvicina allo zero, più elevata sarà l'evidenza contro l'ipotesi nulla. Per verificare l'affidabilità di alcuni test si è utilizzato il parametro di potenza, che rappresenta la possibilità di riconoscere l'ipotesi falsa quando essa è realmente falsa. La rappresentazione grafica dei dati è stata realizzata mediante istogrammi, per visualizzare e mettere a confronto la grandezza delle classi di frequenza su diversi campioni.

5 RISULTATI

5.1 Descrizione del campione

La descrizione del campione è stata effettuata a partire dai dati dell'Allegato 14. Il campione effettivo dello studio ha incluso 30 pazienti (83,3% del campione reclutabile, in quanto 6 pazienti eleggibili non hanno acconsentito alla partecipazione), ed è risultato composto da 22 femmine (73,3%) e 8 maschi (26,7%), di età media di $58,7 \pm 10,5$ anni, in un range da 38 a 79 anni, mediana 56,5 anni, con un BMI medio di $26,5 \pm 4,7$ kg/m², in un range da 17,5 a 40,2 kg/m², mediana 25,9 kg/m², tutti di origine etnica caucasica tranne un solo paziente di origine nordafricana. Le caratteristiche cliniche del campione sono le seguenti: 17 pazienti affetti da artrite reumatoide sieropositiva (56,7%), 4 da artrite reumatoide sieronegativa (13,3%), 6 da artrite psoriasica (20%) e 3 da spondiloartrite (10%). I soggetti inclusi nel campione sono in terapia con 6 dei 9 principi attivi biologici indicati dalla DGR 641/2013 per il trattamento delle patologie reumatologiche:

- abatacept (Orencia), prescritto per 9 pazienti (30%);
- adalimumab (Humira), prescritto per 8 pazienti (26,7%);
- etanercept (Enbrel), prescritto per 7 pazienti (23,3%);
- tocilizumab (RoActemra), prescritto per 3 pazienti (10%);
- certolizumab (Cimzia), prescritto per 2 pazienti (6,7%);
- infliximab (Remicade), prescritto per 1 paziente (3,3%).

Per quanto riguarda la via di somministrazione, 17 terapie sono somministrate per via sottocutanea (56,7%) e 13 per via endovenosa (43,3%). Tutti i farmaci biologici sono stati utilizzati nel rispetto delle indicazioni posologiche, terapeutiche ed associative autorizzate. I pazienti avevano una media di farmaci concomitanti pari a $3,8 \pm 2,3$, in un range da 0 a 8, mediana 4. Un'ulteriore descrizione è stata realizzata per i soli pazienti che hanno dimostrato ADR, i quali rappresentano il 63,3% del campione (19 pazienti). Essi sono 16 femmine (84,2%) e 3 maschi (15,8%), di età media di $59,6 \pm 11,5$ anni, in un range da 38 a 79 anni, mediana 57 anni, con un BMI medio di $25,7 \pm 4,2$ kg/m², in un range da 17,5 a 34 kg/m², mediana 25 kg/m², tutti di origine etnica caucasica ad esclusione di un solo paziente di origine nordafricana. Le loro caratteristiche cliniche sono le seguenti: 11 pazienti affetti da artrite reumatoide sieropositiva (57,9%), 3 da artrite reumatoide sieronegativa (15,8%), 3 da artrite psoriasica (15,8%) e 2 da spondiloartrite (10,5%); 5 pazienti in trattamento con

Orencia (26,3%), 5 con Humira (26,3%), 4 con Enbrel (21,1%), 2 con RoActemra (10,5%), 2 con Cimzia (10,5%) e 1 con Remicade (5,3%); 11 con somministrazione sottocutanea (57,9%) e 8 con somministrazione endovenosa (42,1%). La media del numero di farmaci concomitanti è di $3,6 \pm 2,2$, in un range da 1 a 7, mediana 2.

5.2 Analisi delle ADR reperate nella RNF e sviluppate dal campione

Le ADR a biologici e sintetici reperate in RNF sono state riassunte e confrontate solo per le variabili relative a numerosità, gravità ed esiti nell'Allegato 15. Le ADR procurate da farmaci sintetici sono in totale 59 e risultano più gravi e con esiti più severi rispetto a quelle procurate da biologico che contano un totale di 2677 segnalazioni. Infatti per i farmaci sintetici la gravità risulta essere per il 55,6% "Non grave", per il 7,4% "Grave - Altra condizione clinicamente rilevante", per il 5,6% "Grave - Pericolo di vita", per il 25,9% "Grave - Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione", per il 3,7% "Grave - Invalidità grave o permanente" e per l'1,9% "Grave - Decesso"; mentre per quanto riguarda i biologici corrisponde per il 61,7% "Non grave", per il 12,1% "Grave - Altra condizione clinicamente rilevante", per il 4,1% "Grave - Pericolo di vita", per il 20% "Grave - Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione", per l'1% "Grave - Invalidità grave o permanente" e per l'1,2% "Grave - Decesso". Analogamente gli esiti delle ADR a farmaci sintetici risultano essere per il 40,5% "Risoluzione completa ADR", per il 7,1% "Risoluzione con postumi", per il 38,1% "Miglioramento", per l'11,9% "Non ancora guarito" e per il 2,4% "Decesso"; quelli di ADR a farmaci biologici sono per il 61,7% "Risoluzione completa ADR", per il 3,9% "Risoluzione con postumi", per il 20,8% "Miglioramento", per l'11,7% "Non ancora guarito" e per l'1,9% "Decesso".

Le ADR complessivamente rilevate nel campione di studio sono state 25 in 19 pazienti (Allegato 16), in quanto è capitato che più di un paziente riportasse più di un'ADR; pertanto, facendo riferimento all'intero campione, in media ogni paziente ha sviluppato $0,8 \pm 0,8$ ADR, in un range da 0 a 3, mediana 1. Le ADR registrate si sono verificate in 8 casi con Orencia (32% del totale delle ADR e 88,9% dei pazienti in trattamento con tale principio attivo), in 5 casi con Humira (20% del totale delle ADR e 62,5% dei pazienti in trattamento con tale principio attivo), in 4 casi con Cimzia (16% del totale delle ADR e 57,1% dei pazienti in trattamento con tale principio attivo), in 4 casi con Enbrel (16% del totale delle ADR e 200% dei pazienti in trattamento con tale principio attivo), in 3 casi con

RoActemra (12% del totale delle ADR e 100% dei pazienti in trattamento con tale principio attivo) e in 1 caso con Remicade (4% del totale delle ADR e 100% dei pazienti in trattamento con tale principio attivo); in 13 casi con via di somministrazione sottocutanea (52%) e in 12 casi endovenosa (48%). In 2 casi i farmaci concomitanti sono 1 (8%), in 9 casi 2 (36%), in 5 casi 4 (20%), in 1 caso 5 (4%), in 1 caso 6 (4%) e in 7 casi 7 (28%); la media dei farmaci concomitanti è $4 \pm 2,3$, in un range da 1 a 7, mediana 4. Le ADR si sono verificate in 16 casi su pazienti affetti da artrite reumatoide sieropositiva (64%), in 4 casi su pazienti affetti da artrite reumatoide sieronegativa (16%), in 3 casi su pazienti affetti da artrite psoriasica (12%) e in 2 casi su pazienti affetti da spondiloartrite (8%). Secondo la classificazione per sistemi ed organi le ADR sono state rappresentate in 5 casi da patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (20%), in 4 casi da patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (16%), in 4 casi da infezioni ed infestazioni (16%), in 3 casi da patologie vascolari (12%), in 2 casi da patologie del sistema nervoso (8%), in 2 casi da patologie epatobiliari (8%), in 2 casi da patologie dell'occhio (8%), in 2 casi da patologie gastrointestinali (8%) e in un caso da disturbi psichiatrici (4%). Tra le ADR rilevate 4 non erano riportate nella scheda tecnica del farmaco come "Effetti indesiderati" e corrispondono a: sanguinamento gengivale con Remicade, fragilità capillare agli arti inferiori con Humira, secchezza oculare e delle fauci con RoActemra. Le ADR rilevate nella popolazione in studio e presenti in scheda tecnica, risultano avere una frequenza "Molto comune" ($\geq 1/10$) per il 19% (4 casi), "Comune" ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) per il 42,9%, (9 casi), "Non comune" ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$) per il 33,3% (7 casi) e "Rara" ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) per il 4,8% (1 caso). Le ADR insorte hanno avuto durata compresa in un range da poche ore fino a due anni, con una media di $188,9 \pm 254,5$ giorni, mediana 30 (si riporta che, per convenienza, le ADR riferite "di qualche ora", sono state conteggiate della durata di 0,2 giorni, corrispondenti a 4 ore e 48 minuti). Le ADR della durata inferiore o uguale ad un giorno sono state 6 (24%), da 2 giorni a una settimana sono state 2 (8%), da 8 giorni a un mese sono state 4 (16%), da 31 giorni a un anno sono state 8 (32%) e di più di un anno sono state 2 (8%); due ADR hanno avuto durata non nota (8%). I pazienti hanno riferito di aver preso dei provvedimenti per far fronte all'ADR in soli 9 casi (36%). Tutte le ADR sono risultate non gravi e gli esiti hanno condotto in 13 casi ad una risoluzione completa dell'ADR (52%), in 2 casi ad un miglioramento (8%), in 8 casi ad una reazione invariata o peggiorata (32%) e in 2 casi non sono stati decretabili (8%). Attribuendo ad

ognuno degli esiti sopra riportati un numero crescente in base alla loro severità (1 per “Risoluzione completa ADR”, 2 per “Miglioramento”, 3 per “Reazione invariata o peggiorata”) ed escludendo i due casi in cui l’esito non era stato decretato, la media degli esiti risulta essere di $1,8 \pm 1$, mediana 1. In nessun caso si è provveduto a sospendere la terapia con biologico. La descrizione delle ADR è consultabile negli allegati 16 e 17.

5.3 Analisi del questionario di gradimento

Il questionario di gradimento è composto da tre quesiti. La prima domanda del questionario, ovvero se il paziente ha avuto chiarezza dei segni e sintomi da segnalare, indaga l’efficacia della comunicazione e dell’educazione riguardo alle possibili ADR al farmaco in uso, con la prospettiva che i pazienti acquisiscano la capacità di riconoscerle e segnalarle. Le risposte sono state per il 73,3% “Molto”, per il 23,3% “Moderatamente” e per il 3,3% “Un po’”; in particolare il gruppo che ha sviluppato ADR ha risposto per il 78,9% “Molto” e per il 21,1% “Moderatamente”, il gruppo che non ha sviluppato ADR ha risposto per il 63,6% “Molto” e per il 27,3% “Moderatamente” e per il 9,1% “Un po’”. La seconda domanda chiede se il paziente si è sentito adeguatamente supportato quando un infermiere formato gli ha spiegato i casi in cui segnalare ADR, ed indaga la percezione dell’intervento infermieristico nella prospettiva che si possa rivelare un valido sostegno nell’intero percorso terapeutico-assistenziale. Le risposte complessive sono state per l’80% “Molto”, per il 16,7% “Moderatamente” e per il 3,3% “Un po’”; in particolare le risposte del gruppo con ADR sono state per l’84,2% “Molto”, per il 10,5% “Moderatamente” e per il 5,3% “Un po’”, il gruppo che non ha sviluppato ADR ha risposto per il 72,7% “Molto” e per il 27,3% “Moderatamente”. Il confronto grafico del gradimento delle prime due domande tra i pazienti che hanno e non hanno sviluppato ADR è visibile nei seguenti istogrammi (Figura 1 e Figura 2).

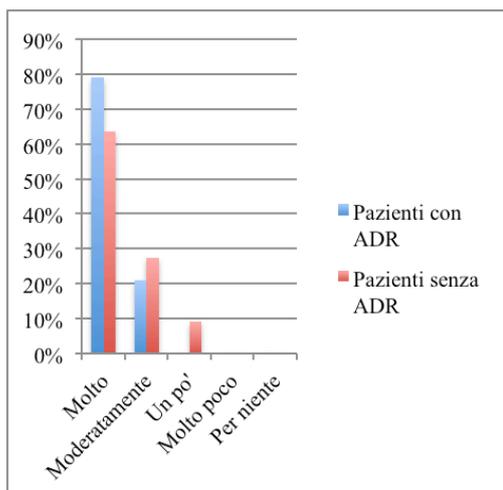


Figura 1 - Istogramma domanda 1

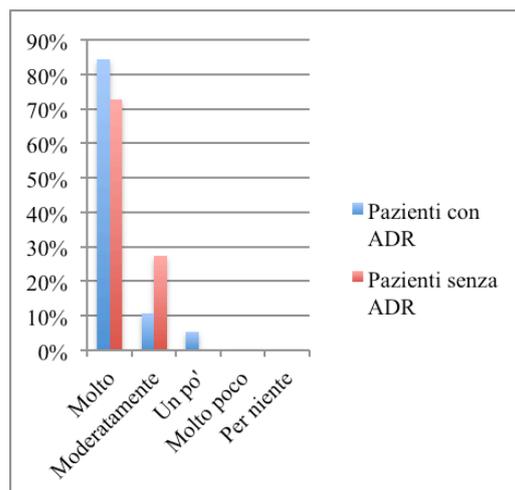


Figura 2 - Istogramma domanda 2

La terza domanda sonda se, precedentemente al dialogo con la scrivente, il paziente avesse mai segnalato ADR: il 56,7% ha risposto “Sì” e il 43,3% “No”; del gruppo che ha sviluppato ADR il 63,2% ne aveva già segnalate e il 36,8% non ne aveva mai segnalate. I risultati del questionario di gradimento sono riportati nell’Allegato 14.

5.4 Confronto delle variabili prese in esame

Di seguito si riportano esclusivamente i risultati significativi dei due test statistici effettuati per ricercare eventuali relazioni tra le variabili in esame (l’intera attività di ricerca è tracciabile negli Allegati 14 e 17).

Relazioni significative tra esiti del questionario di gradimento e dati socio-anagrafici ottenute mediante indice di correlazione di Pearson:

- correlazioni significative sul campione totale
 - domanda n. 2 e sesso (r 0,477, correlazione diretta moderata)
 - domanda n. 3 e età (r -0,316, correlazione inversa moderata)
- correlazioni significative sul campione di pazienti con ADR
 - domanda n. 2 e sesso (r 0,379, correlazione diretta moderata)

Relazioni significative tra caratteristiche delle ADR sviluppate e dati socio-anagrafici ottenute mediante indice di correlazione di Pearson:

- correlazioni significative sul campione totale
 - numero di ADR e sesso (r 0,337, correlazione diretta moderata)
- correlazioni significative sul campione di pazienti con ADR

- numero di ADR ed età (r 0,306, correlazione diretta moderata)
- numero di ADR e numero di farmaci concomitanti (r 0,344, correlazione diretta moderata)
- durata dell'ADR ed età (r 0,459, correlazione diretta moderata)
- durata dell'ADR e numero di farmaci concomitanti (r 0,578, correlazione diretta moderata)
- esito dell'ADR ed età (r 0,660, correlazione diretta moderata)
- esito dell'ADR e numero di farmaci concomitanti (r 0,448, correlazione diretta moderata)

Relazioni significative tra esiti del questionario di gradimento e caratteristiche delle ADR sviluppate ottenute mediante indice di correlazione di Pearson:

- correlazioni significative sul campione di pazienti con ADR
 - domanda n. 1 e numero di ADR sviluppate (r -0,343, correlazione inversa moderata)
 - domanda n. 2 ed esiti delle ADR sviluppate (r 0,361, correlazione diretta moderata)
 - domanda n. 2 e durata del trattamento (r -0,366, correlazione inversa moderata)

Come spiegato sopra, sono state prese in esame ulteriori relazioni tra variabili ma non si sono dimostrate statisticamente significative mediante l'indice di correlazione di Pearson o il loro significato non era rilevante per lo studio: domande n. 1, n. 2 e n. 3, numero di ADR sviluppate, durata delle ADR sviluppate, esiti delle ADR sviluppate, età, sesso, BMI, via di somministrazione del farmaco biologico, durata del trattamento con biologico, numero di farmaci concomitanti oltre al biologico. Il test di Fisher è stato effettuato per verificare se il fatto di aver o non aver mai segnalato ADR influenza il gradimento dell'intervento educativo, ma non ha dimostrato alcuna significatività statistica (Allegato 18).

6 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

6.1 Discussione dei risultati sulle ADR reperite nella RNF e sviluppate dal campione

I dati emersi dall'analisi delle ADR su popolazione nazionale causate da farmaci sintetici e biologici, dimostrano che i primi hanno causato ADR più gravi e dall'esito più severo rispetto ai secondi, ma tale risultato non appare affidabile principalmente a causa della grande differenza di numerosità dei due campioni (2677 segnalazioni per i farmaci biologici e 59 per i sintetici); a dimostrazione di ciò la potenza dei test sulla gravità risulta essere del 40% e sugli esiti del 39% (Allegato 15). L'evidente differenza numerica è giustificabile dal fatto che, come spiegato in precedenza, i farmaci biologici per le loro caratteristiche sono oggetto di particolare monitoraggio attuato anche con sistemi di farmacovigilanza attiva. Conseguenza di ciò è la raccolta sistematica per questa categoria di farmaci di un maggior numero di segnalazioni attraverso la RNF, tra le quali sono comprese anche ADR di gravità moderata che, se correlate all'uso di farmaci sintetici non sarebbero probabilmente oggetto della medesima attenzione da parte dei loro utilizzatori ed operatori sanitari. Ne consegue la difficoltà di dedurre affermazioni certe sulla sicurezza dei farmaci biologici in confronto con quelli sintetici nella popolazione reale.

Per quanto riguarda il campione oggetto di studio, quasi due terzi di esso (63,3%) ha sviluppato almeno un'ADR durante il trattamento con farmaco biologico. Pur con la limitazione legata alla scarsa numerosità campionaria, i risultati dello studio sembrano indicare una prevalenza di insorgenza di ADR confrontabile, sia stratificando il campione per patologia che per farmaco biologico impiegato, ad eccezione di Cimzia che ha provocato 4 ADR con una media di 2 ADR per soggetto. Risultati analoghi si sono ottenuti anche suddividendo i pazienti in sottogruppi in base alla via di somministrazione. Si può dedurre quindi che non appare necessario modulare l'educazione sulle ADR in relazione alla patologia da cui è affetto il paziente, al farmaco che utilizza o alla sua via di somministrazione, pur essendo fondamentale un intervento educativo generale e mirato alle problematiche connesse alla gestione della terapia con biologico. Tra tutti i sistemi ed organi coinvolti, sembra sia utile porre più attenzione alle "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", in quanto è la classe che conta il maggior numero di ADR. Rispetto a quanto previsto nelle schede tecniche dei singoli

principi attivi biologici, la maggioranza delle ADR rilevate erano giudicate di frequenza “Comune” e “Non comune”, contrariamente a come ci si poteva inizialmente aspettare, mentre solo il 19,9% è risultato avere una frequenza “Molto comune”. La durata delle ADR si è dimostrata notevolmente variabile, e le relative classi di frequenza più numerose sono state quelle “Inferiore o uguale ad un giorno” (24%) e “Da un mese ad un anno” (32%). Le ADR rilevate erano tutte non gravi e hanno richiesto dei provvedimenti in più di un terzo dei casi, 66,7% dei quali farmacologici, anche se non è mai stato necessario sospendere la terapia con biologico. Gli esiti sono stati in più della metà dei casi la completa risoluzione dell’ADR e per più di un terzo dei casi la sua invariabilità o peggioramento. Sulla base dei test statistici è stata rilevata correlazione diretta tra il sesso femminile e il maggior numero di ADR, ma tale dato è da considerare insieme al fatto che la maggior parte del campione è di sesso femminile proprio per la sua origine, in linea con la maggior prevalenza delle patologie reumatologiche nelle donne (circa 3 volte superiore agli uomini, come spiegato nel capitolo 3.4). Un risultato da tenere in considerazione per modulare l’educazione sulle ADR è rappresentato dalle relazioni di correlazione diretta che si sono individuate tra età e

- numero di ADR,
- durata delle ADR,
- severità dell’esito delle ADR;

e tra numero dei farmaci concomitanti oltre al biologico e

- numero di ADR,
- durata delle ADR,
- severità dell’esito delle ADR.

6.2 Discussione dei risultati sul questionario di gradimento e loro correlazione con altre variabili

E’ possibile certamente affermare che i risultati del questionario di gradimento per le prime due domande sono molto positivi. Complessivamente è stato espresso gradimento massimo per il 73,3% sulla domanda che indagava la chiarezza dei segni e sintomi da segnalare e per ben l’80% sul supporto ricevuto da un infermiere formato mediante l’azione educativa sulle ADR. In particolare, è evidente come la popolazione che ha subito ADR abbia

dimostrato un gradimento generale più elevato rispetto al gruppo che non ne aveva mai sperimentate (Figura 1 e Figura 2), se ne cerca ragione nel fatto che essi hanno già vissuto ADR, ne conoscono meglio segni e sintomi e sono maggiormente disponibili a riceverne spiegazioni ed informazioni, e nell'ipotesi che l'aver sperimentato in prima persona ADR, li abbia condotti a giudicare il supporto infermieristico offertogli come più utile ed adeguato al contesto. Mediante i test di significatività statistica si è rilevata correlazione diretta tra la severità degli esiti e il gradimento della seconda domanda, a dimostrazione del fatto che coloro che hanno avuto ADR con esiti più severi (si precisa che nel presente studio si tratta al peggio di reazioni invariate o peggiorate) hanno percepito come maggiormente valido il supporto di un infermiere formato mediante l'educazione sulle ADR. Il gradimento della seconda domanda correla direttamente anche con il sesso femminile e indirettamente con la durata del trattamento: infatti mediamente i pazienti che hanno iniziato da meno tempo il trattamento con il farmaco biologico percepiscono come maggiormente utile il supporto fornito dall'infermiere nel contesto di studio. Una plausibile spiegazione risiede nell'incertezza che si ipotizza essi percepiscano rispetto alla conoscenza degli effetti del farmaco sul proprio organismo, ed in particolare delle reazioni avverse. Il terzo quesito ha avuto complessivamente il 43,2% di risposte negative (si sottolinea che il fatto che alcuni pazienti non abbiano mai segnalato non è per forza indice di una scarsa sensibilità nei confronti della farmacovigilanza, ma può essere riconducibile alla semplice eventualità che essi non abbiano mai subito ADR) e il 56,7% di risposte positive, percentuale che sale a 63,2% nel gruppo di pazienti con ADR, ma che lascia intendere che sia necessario compiere ulteriori sforzi di sensibilizzazione verso i pazienti in ambito di farmacovigilanza. Infatti, osservando il dato dalla prospettiva opposta, si può notare che ben il 36,8% dei pazienti che hanno sperimentato ADR non le ha mai segnalate al personale sanitario, ma l'ha fatto per la prima volta contestualmente al presente studio. Si è dimostrata correlazione indiretta tra la terza domanda e l'età, indice di una maggiore propensione dei pazienti più giovani alla segnalazione di effetti collaterali e/o ADR rispetto ai più anziani, forse per una maggiore attenzione e sensibilità al tema, o per la minore probabilità di confondere segni e sintomi di ADR con analoghi comunemente imputabili all'età.

6.3 Conclusioni

In conclusione, pur con tutti i limiti intrinseci alla metodologia di studio, possiamo affermare di aver raggiunto gli obiettivi prefissati nello scopo di studio e di aver dato risposta ai quesiti proposti. Il ruolo dell'infermiere in farmacovigilanza è stato esplorato e valorizzato in diversi aspetti e secondo diverse competenze. L'educazione posta in essere secondo le indicazioni ricavate dalla revisione della letteratura ha avuto un esito positivo in quanto la maggior parte dei pazienti ha riferito di avere chiarezza massima di quanto spiegato e gradimento massimo del supporto ricevuto della figura infermieristica formata che gli ha spiegato i casi in cui segnalare segni e sintomi di ADR, con percentuali che si innalzano per la porzione del campione che ha subito ADR. Oltre a dimostrarsi un intervento utile per i pazienti, l'educazione infermieristica comporta un grande vantaggio anche per il team assistenziale, e specialmente per la figura del medico, che incontrerà pazienti più consapevoli e collaboranti in ambito di farmacovigilanza e risk management. Inoltre, considerato che quasi due terzi della popolazione in studio ha sviluppato ADR e considerata l'importanza di monitorare la sicurezza dei medicinali biologici, la figura di un infermiere formato in farmacovigilanza contribuirebbe alla prevenzione, all'individuazione precoce e alla gestione di possibili ADR, consentendo un miglioramento dell'assistenza al paziente e un supporto efficace all'equipe. Egli, incontrando i pazienti affetti da patologia reumatologica nei diversi momenti del percorso terapeutico ambulatoriale ed instaurando con essi un sincero rapporto di fiducia, rappresenterebbe la figura adatta per dare luogo al monitoraggio sistematico di segni e sintomi di ADR. Le informazioni rilevate sarebbero prontamente condivise con il medico, con il quale potrebbero essere presi dei provvedimenti nel caso se ne ravveda la necessità. L'interpretazione di alcuni risultati di analisi statistica ha fornito preziose indicazioni per mettere in campo un futuro intervento educativo e monitorare l'insorgenza di ADR: l'età e il numero di farmaci in uso si sono dimostrati direttamente correlati al numero di ADR verificatesi, alla loro durata e alla severità dei loro esiti. Sarà necessario, pertanto, attuare un'educazione ancora più attenta ed intensificare il monitoraggio della comparsa di ADR nei pazienti più anziani ed in quelli con politerapia. Lo studio ha permesso la rilevazione di 25 ADR in 19 pazienti, 7 dei quali non ne avevano mai segnalate al personale curante ma lo ha fatto per la prima volta interfacciandosi con la scrivente, che nel contesto rappresentava una figura dedicata e specificamente formata. Con la segnalazione all'AIFA si concretizza il contributo che

l'infermiere ha fornito all'intera comunità scientifica. E' altresì fondamentale che l'esercizio della farmacovigilanza non si limiti alla segnalazione ma metta in atto strategie di correzione e prevenzione, attivi una riflessione sulla potenziale evitabilità dei problemi identificati e costituisca un'occasione di ponderazione sulle strategie di gestione del paziente. Agendo come ci si era proposti in ipotesi, l'infermiere ha pienamente adempiuto ai suoi doveri deontologico-professionali riguardanti l'informazione, l'educazione ed il supporto al paziente, la farmacovigilanza, la gestione del rischio clinico e il contributo alla ricerca scientifica.

Il quesito che si propone di confrontare a priori le ADR reperite a livello nazionale a farmaci biologici e sintetici impiegati per il trattamento delle patologie reumatologiche trova risposta nella maggiore "pericolosità" dei sintetici ma, come spiegato nel capitolo 6.1, tale risposta sembra avere affidabilità limitata.

6.4 Implicazioni per la pratica professionale

I risultati ottenuti possono contribuire al miglioramento della pratica professionale infermieristica soprattutto per quanto riguarda l'educazione al paziente. Le indicazioni in tale ambito reperite in letteratura (capitoli 2.2, 3.2 e 3.4) hanno trovato conferma nei risultati dello studio: si rivela di fondamentale importanza stabilire un rapporto di fiducia e ed istituire dei momenti dedicati di incontro con il paziente sia per educarlo sulla farmacoterapia e sulle possibili ADR ai farmaci che sta assumendo, che per sensibilizzarlo in tema di farmacovigilanza e renderlo componente attiva ed insostituibile del processo di risk management. Per poter realizzare una buona educazione è necessario che gli infermieri contemplino nel loro patrimonio conoscitivo-esperienziale padronanza delle nozioni sulla clinica e sui farmaci in uso nel contesto e competenze educative. Contestualmente potrebbe risultare utile l'impiego di risorse per la formazione di personale infermieristico in grado di realizzare un'efficace *patient education* e riconoscere e gestire ADR nella prospettiva di raggiungere sicurezza nel governo clinico, implementazione delle conoscenze scientifiche, controllo sistematico e rilevazione precoce dell'insorgenza di segni e sintomi di ADR. Sarebbe utile che la formazione fosse continua, e coinvolgesse anche gli aspetti di aggiornamento sulle normative vigenti, protocolli e linee guida nazionali e locali che restano una base di partenza necessaria e sicura in ogni percorso assistenziale, anche se la sua personalizzazione costituisce un presupposto fondamentale di ogni singola strategia di

trattamento. Ulteriori implicazioni per la pratica professionale riguardano la possibilità di utilizzare il Registro Veneto dei Farmaci Biologici come database e strumento di governo della spesa interna delle singole Unità Operative.

Punti differenti o in comune con la pratica corrente possono essere modificati o integrati con le conclusioni ottenute dallo studio.

6.5 Limiti dello studio

Data la ristrettezza temporale del periodo di studio, il campione reclutato ha incluso un esiguo numero di pazienti (30). Non è stato possibile mettere in atto un'educazione ottimale in quanto i tempi a disposizione e il rapporto assolutamente esordiente che la scrivente ha instaurato con i pazienti non hanno permesso di richiamare in loro l'adeguata motivazione all'ascolto e all'apprendimento dei contenuti sulle ADR. Si sono incontrate difficoltà nel ricostruire in via retrospettiva tempi, circostanze e caratteristiche delle ADR in quanto molto spesso i pazienti non ne ricordavano i dettagli; analogamente non è sempre stato semplice raccogliere informazioni sulla terapia concomitante. Sarebbe stato utile aver prolungato lo studio anche per verificare la reale efficacia dell'azione educativa e non limitarsi a valutarla attraverso il riscontro procurato dal questionario di gradimento; infatti, nonostante fosse stato fornito ai pazienti il numero telefonico del servizio per segnalare l'insorgenza di eventuali ADR, durante il periodo di studio nessun paziente ne ha segnalate successivamente al colloquio. Prolungare l'osservazione avrebbe permesso di verificare se, nelle successive settimane o occasioni di incontro, i pazienti avessero spontaneamente segnalato ADR di cui si erano accorti a domicilio. Come spiegato da Tan et al⁴¹, dato il disegno osservazionale del presente studio, è possibile che si sia verificata una sovrastima del rischio per le ADR frequenti e meno gravi e una sottostima di quelle rare ma gravi.

⁴¹ Tan, K., Petrie, K. J., Faasse, K., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Unhelpful information about adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 349. doi: 10.1136/bmj.g5019

7 BIBLIOGRAFIA

- AIFA (2013). AIFA Position Paper - Farmaci Biosimilari.
- Bahri, P. (2010). Public pharmacovigilance communication: a process calling for evidence-based, objective-driven strategies. *Drug Safety*, 33 (12), 1065-79.
- Bahri, P., & Harrison-Woolrych, M. (2012). Focusing on risk communication about medicines: why now? *Drug Safety*, 35 (11), 971-5.
- Bouvy, J. C., De Bruin, M. L., & Koopmanschap, M. A. (2015). Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug safety*, 38 (5), 437-453.
- Büchter, R. B., Fechtelpeter, D., Knellingen, M., Ehrlich, M., & Waltering, A. (2014). Words or numbers? Communicating risk of adverse effects in written consumer health information: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 14 (1), 76.
- Cantarini, L., & Simonini, G. (2014). Linee guida per la diagnosi e la terapia delle malattie autoinfiammatorie. SNLG-Regioni – Reumatologia
- Catanoso, M., Pipitone, N., & Salvarani, C. (2012). Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 64 (2), 66-70.
- Chiave, P., De Angelis, A., Ramacciati, N., Vellone, E., & Alvaro, R. (2013). Come migliorare i percorsi formativi per la segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR): una revisione della letteratura. *SCENARIO*, 30 (3), 31-35.
- Croesi, B., Guarnone, E., & Calvi, M. (2012). Farmacovigilanza: le cause della sotto-segnalazione nella fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 4 (4), 49-59.
- de Waure, C., Sferrazza, A., Gualano, M. R., Di Nardo, F., Caddeu, C., La Torre, G., Montecucco, C., et al. (2012). Epidemiologia e burden of disease dell'Artrite Reumatoide. *ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH*, 7 (2), S3-S13.
- Gualano, M. R., Caddeu, C., Nicolotti, N., de Waure, C., La Torre, G., Montecucco, C., Ricciardi, W. (2010). Panoramica sui farmaci biologici disponibili per il trattamento dell'Artrite Reumatoide. *ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH*, 7 (2), S18-S25

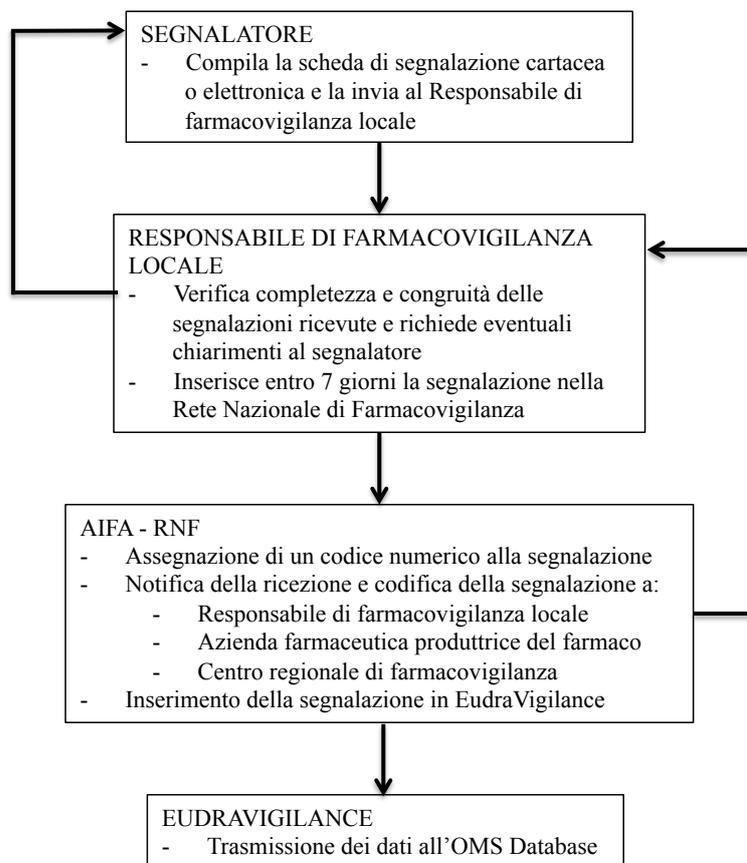
- Knapp, P., Raynor, D. K., Woolf, E., Gardner, P. H., Carrigan N., & McMillan, B. (2009). Communicating the Risk of Side Effects to Patients An Evaluation of UK Regulatory Recommendations. *Drug Safety*, 32 (10), 837-849.
- Koksvik, H. S., Hagen, K. B., Rødevand, E., Mowinckel, P., Kvien, T. K., & Zangi, H. A. (2013). Patient satisfaction with nursing consultations in a rheumatology outpatient clinic: a 21-month randomised controlled trial in patients with inflammatory arthritides. *Annals of the rheumatic diseases*, 72 (6), 836-843.
- Larsson, I., Arvidsson, S., Bergman, S., & Arvidsson, B. (2010). Patients' perceptions of drug information given by a rheumatology nurse: a phenomenographic study. *Musculoskeletal Care*, 8 (1), 36-45.
- Lorimer, S., Cox, A., & Langford, N. J. (2012). A patient's perspective: the impact of adverse drug reactions on patients and their views on reporting. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37 (2), 148-52.
- Magro, L., & Moretti, U. (2014). Gli obiettivi e i metodi della farmacovigilanza. *FaViFAD - corsi di Formazione A Distanza in FarmacoVigilanza*, 3
- Ministero della Salute (2011). Relazione sullo stato sanitario del paese 2009-2010. Ministero della Salute. Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario.
- Moretti, U. (2014). Rapporto Veneto FV 2014
- Opri, S., D'Incau, P., Meglioranzi, M., Pignata, C., Brasola, S., Conforti, A., & Leone, R. (2011). Venus Study: infermieri e farmacovigilanza sul campo. Progetto di formazione e ricerca. *Assistenza Infermieristica e Ricerca*, 30 (1), 6-15.
- Peters, E., Hart, P. S., & Fraenkel, L. (2011). Informing patients the influence of numeracy, framing, and format of side effect information on risk perceptions. *Medical Decision Making*, 31 (3), 432-436.
- SIDS - Farmacie Comunali Riunite di Reggio Emilia. (2014). Farmaci biologici per l'artrite reumatoide
- Smith, P. D., & Sharp, S. (2013). Health literacy and prescribing: it is time to change old habits. *American family physician*, 87 (11), 755.
- Tan, K., Petrie, K. J., Faasse, K., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Unhelpful information about adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 349. doi: 10.1136/bmj.g5019

- The WHO programme for international drug monitoring. (n.d.). Consultato in data Giugno 26, 2015, da WHO: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/
- van Eijk-Hustings, Y., van Tubergen, A., Boström, C., Braychenko, E., Buss, B., Felix, J., Firth, J., et al. (2012). EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (1), 13-19

8 ALLEGATI

- Allegato 1: Iter della segnalazione di sospetta ADR
- Allegato 2: Stringhe di ricerca e numero di articoli risultati e selezionati
- Allegato 3: Prospetto ADR a infliximab – Remicade
- Allegato 4: Prospetto ADR a tocilizubam – RoActemra
- Allegato 5: Prospetto ADR a rituximab - MabThera
- Allegato 6: Prospetto ADR a certolizumab - Cimzia
- Allegato 7: Prospetto ADR a etanercept - Enbrel
- Allegato 8: Prospetto ADR a golimumab - Simponi
- Allegato 9: Prospetto ADR a abatacept - Orencia
- Allegato 10: Prospetto ADR a adalimumab - Humira
- Allegato 11: Consenso informato
- Allegato 12: Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) - AIFA
- Allegato 13: Questionario di gradimento
- Allegato 14: Analisi del campione e dei risultati del questionario di gradimento
- Allegato 15: Analisi di gravità ed esiti delle ADR a biologici e sintetici reperite nella RNF
- Allegato 16: Descrizione ADR del campione
- Allegato 17: Analisi delle ADR del campione
- Allegato 18: Test di Fisher sulla terza domanda del questionario di gradimento

Allegato 1: Iter della segnalazione di sospetta ADR



Allegato 2: Stringhe di ricerca e numero di articoli risultati e selezionati

Stringa di ricerca	Articoli rinvenuti	Articoli inclusi
"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] AND "Communication"[Majr]	118	5
"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] AND "Consumer Health Information/methods"[Mesh]	2	1
"Patient Education as Topic/methods"[Mesh] AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]	21	3

Allegato 3: Prospetto ADR a infliximab – Remicade

Classificazioni per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	≥1/10	≥1/100 e <1/10	≥1/1000 e <1/100	≥1/10000 e <1/1000	<1/10000
Infezioni e Infestazioni	Infezione virale (es.	Infezioni batteriche	Tuberculosi, infezioni	Meningite, infezioni	

	influenza, infezione da herpes virus).	(es. sepsi, cellulite, ascesso).	fungine (es. candidiasi).	opportunistiche (quali infezioni fungine invasive [pneumocistosi, istoplasmosi, aspergilloso, coccidioidomicosi, criptococcosi, blastomicosi] infezioni batteriche [micobatterica atipica, listeriosi, salmonellosi], e infezioni virali [citomegalovirus]), infezioni parassitarie, riattivazione di epatite B.	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Linfoma, Linfoma non-Hodgkin, malattia di Hodgkin, leucemia, melanoma.	
Patologie del sistema emolinfopoi etico		Neutropenia, leucopenia, anemia, linfoadenopatia	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosi	Agranulocitosi, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica idiopatica.	
Disturbi del sistema immunitario		Sintomi delle vie respiratorie e su base allergica.	Reazione anafilattica, sindrome simil-lupus, malattia da siero o reazione simil-malattia da siero.	Shock anafilattico, vasculite, reazione simil-sarcoidotica.	
Disturbi		Depressio	Amnesia,	Apatia.	

psichiatrici		ne, insonnia.	ansia, confusione, sonnolenza, nervosismo.		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea.	Vertigine, capogiro, ipoestesia, parestesia.	Convulsioni, neuropatia.	Mielite trasversa, malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (malattia simil-sclerosi multipla e neurite ottica), malattie demielinizzanti periferiche (come la sindrome di Guillain-Barré, le polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche e le neuropatie motorie multifocali).	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite.	Cheratite, edema perioculare, orzaiolo.	Endoftalmite.	
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni.	Insufficienza cardiaca (nuova insorgenza o peggioramento), aritmia, sincope, bradicardia.	Cianosi, versamento pericardico.	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione, ecchimosi, vampate di calore, rossore.	Ischemia periferica, tromboflebite, ematoma.		
Patologie respiratorie, toraciche e	Infezione delle alte vie	Infezione delle basse vie	Edema polmonare, broncospasmo,	Malattie polmonari interstiziali	

mediastiniche	respiratorie, sinusite.	respiratorie (es. bronchite, polmonite), dispnea, epistassi.	pleurite, versamento pleurico.	(incluso malattie rapidamente progressive, fibrosi polmonare e polmonite).	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea.	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dispepsia, reflusso gastroesofageo, stipsi.	Perforazione intestinale, stenosi intestinale, diverticolite, pancreatite, cheilite.		
Patologie epatobiliari		Alterazioni della funzionalità epatica, aumento delle transaminasi.	Epatite, danno epatocellulare, colecistite.	Epatite autoimmune, ittero.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Nuova insorgenza o aggravamento di psoriasi, inclusa la forma pustolosa (essenzialmente palmo-plantare), orticaria, rash cutaneo, prurito, iperidrosi, secchezza cutanea, dermatomicosi, eczema, alopecia.	Eruzione bollosa, onicomicosi, seborrea, acne rosacea, papilloma cutaneo, ipercheratosi, anomala pigmentazione della cute.	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, foruncolosi.	
Patologie		Artralgia,			

del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		mialgia, lombalgia.			
Patologie renali e urinarie		Infezione del tratto urinario.	Pielonefrite.		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Vaginite.		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate all'infusione, dolore.	Dolore toracico, affaticamento, febbre, reazioni al sito di iniezione, brividi, edema.	Processo di cicatrizzazione alterato.	Lesione granulomatosa.	
Esami diagnostici			Autoanticorpo positivo.	Alterazioni del fattore del complemento.	

Allegato 4: Prospetto ADR a tocilizubam – RoActemra

Classificazione per sistemi e organi	Categorie di frequenza		
	≥1/10	≥1/100 e <1/10	≥1/1000 e <1/100
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori, nasofaringite.	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster.	Diverticolite.
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazioni orali, gastrite, nausea, diarrea.	Stomatite, ulcera gastrica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito, orticaria.	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri.	
Esami diagnostici	Diminuzione della conta dei	Aumento delle transaminasi	

	neutrofili.	epatiche, aumento del peso corporeo, aumento della bilirubina totale, diminuzione della conta piastrinica, aumento del colesterolo.	
Patologie vascolari		Iperensione.	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia.	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia.		Ipertrigliceridemia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni di ipersensibilità, reazioni dovute all'infusione.	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea.	
Patologie renali			Litiasi renale.
Patologie endocrine			Ipotiroidismo.

Allegato 5: Prospetto ADR a rituximab - MabThera

Classificazioni per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	≥1/10	≥1/100 e <1/10	≥1/1000 e <1/100	≥1/10000 e <1/1000	<1/10000
Infezioni e Infestazioni	Infezione del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto urinario.	Bronchiti, sinusiti, gastroenteriti, tinea pedis.			PML, riattivazione dell'epatite B.
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia.		Neutropenia tardiva.	Reazione simil malattia da siero.
Patologie cardiache				Angina pectoris, fibrillazione atriale, insufficienza	Flutter atriale.

				a cardiaca, infarto del miocardio.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate all'infusione (ipertensione, nausea, rash, piressia, prurito, orticaria, irritazione alla gola, vampate, ipotensione, rinite, rigidità, tachicardia, affaticamento, dolore orofaringeo, edema periferico, eritema).		Reazioni correlate all'infusione (edema generalizzato, broncospasmo, dispnea, edema laringeo, edema angioneurotico, prurito generalizzato, anafilassi, reazione anafilattoide).		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercolesterolemia.			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea.	Parestesia, emicrania, vertigini, sciatica.			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia.			Necrolisi Epidermica Tossica (sindrome di Lyell), sindrome di Stevens-Johnson.
Disturbi psichiatrici		Depressione, ansia.			
Patologie gastrointest		Dispepsia, diarrea,			

inali		reflusso gastresofageo, ulcerazioni e della bocca, dolore della parte addominale superiore.			
Patologie del sistema muscoloscheletrico		Artralgia / dolore muscoloscheletrico, osteoartrite, borsiti.			
Esami diagnostici	Ridotti livelli di IgM.	Ridotti livelli di IgG.			

Allegato 6: Prospetto ADR a certolizumab - Cimzia

Classificazione per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ e $< 1/10$	$\geq 1/1000$ e $< 1/100$	$\geq 1/10000$ e $< 1/1000$	$< 1/10000$
Infezioni e Infestazioni		Infezioni batteriche (incluso ascesso), infezioni virali (inclusi herpes zoster, papillomavirus, influenza).	Sepsi (inclusi insufficienza multi-organo, shock settico), tubercolosi (inclusa forma miliare, disseminata ed extrapolmonare), infezioni fungine (incluse le infezioni opportunistiche).		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Neoplasie maligne del sangue e del sistema linfatico (incluso linfoma e leucemia), tumori solidi, tumori della cute escluso melanoma, lesioni precancerose (inclusi leucoplachia orale, nevo)	Tumori gastrointestinali, melanoma.	

			melanocitico), tumori benigni e cisti (incluso papilloma della cute).		
Patologie del sistema emolinfopoi etico		Disturbi degli eosinofili, leucopenia (incluse neutropenia, linfopenia)	Anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitosi.	Pancitopenia, splenomegalia, eritrocitosi, morfologia dei globuli bianchi anormale.	
Disturbi del sistema immunitario			Vasculite, lupus eritematoso, ipersensibilità al farmaco (incluso shock anafilattico), disturbi allergici, autoanticorpo positivo.	Edema angioneurotico, sarcoidosi, malattia da siero, pannicolite (incluso eritema nodoso).	
Patologie endocrine				Disturbi della tiroide.	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Squilibrio elettrolitico, dislipidemia, disturbi dell'appetito, variazioni ponderali.	Emosiderosi.	
Disturbi psichiatrici			Ansia e disturbi dell'umore (inclusi i sintomi associati).	Tentato suicidio, delirio, insufficienza mentale.	
Patologie del sistema nervoso		Cefalee (inclusa emicrania), alterazioni sensoriali.	Neuropatie periferiche, capogiro, tremore.	Crisi epilettica, infiammazione di nervo cranico, diminuzione della coordinazione o dell'equilibrio.	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi (inclusa diminuzione della vista), infiammazione dell'occhio e della		

			palpebra, disturbo della lacrimazione.		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, vertigine.		
Patologie cardiache			Cardiomiopatie (inclusa insufficienza cardiaca), disturbi ischemici delle arterie coronarie, aritmie (inclusa fibrillazione atriale), palpitazioni.	Pericardite, blocco atrioventricolare.	
Patologie vascolari		Iperensione.	Emorragia o sanguinamento (qualunque sede), ipercoagulazione (incluse tromboflebite, embolia polmonare), sincope, edema (incluso periferico, facciale), ecchimosi (inclusi ematoma, petecchie).	Accidenti cerebrovascolari, arteriosclerosi, fenomeno di Raynaud, livedo reticularis, teleangiectasia.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma e sintomi correlati, versamento e sintomi pleurici, congestione ed infiammazione del tratto respiratorio, tosse.	Malattia interstiziale del polmone, polmonite.	
Patologie gastrointestinali		Nausea.	Ascite, ulcera e perforazione gastrointestinale, infiammazione del tratto gastrointestinale (qualunque sede), stomatite, dispepsia, distensione dell'addome, secchezza orofaringea.	Odinofagia, ipermotilità.	
Patologie epatobiliari		Epatite (incluso aumento degli enzimi epatici).	Epatopatia (inclusa cirrosi), colestasi, incremento della bilirubina ematica.	Colelitiasi.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash.	Alopecia, nuova insorgenza o peggioramento della psoriasi (inclusa la psoriasi pustolosa palmoplantare) e condizioni	Esfoliazione cutanea e desquamazione, condizioni bollose,	

			correlate, dermatite ed eczema, disturbo delle ghiandole sudoripare, ulcerazione cutanea, fotosensibilità, acne, decolorazione della cute, cute secca, patologie dell'unghia e del letto ungueale.	anomalie della struttura del pelo.	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Disturbi muscolari, aumento della creatina fosfochinasi ematica.		
Patologie renali e urinarie			Compromissione renale, ematuria, sintomi vescicali e uretrali.	Nefropatia (inclusa nefrite).	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disturbi del ciclo mestruale e del sanguinamento uterino (tra cui amenorrea), disturbi alla mammella.	Disfunzione sessuale.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore (qualunque sede), astenia, prurito (qualunque sede), reazioni in sede di iniezione.	Brividi, malattia simil-influenzale, alterazione della percezione della temperatura, sudorazioni notturne, vampate.	Fistola (qualunque sede).	
Esami diagnostici			Aumento della fosfatasi alcalina ematica, prolungamento del tempo di coagulazione.	Aumento dell'acido urico ematico.	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Lesioni cutanee, guarigione incompleta.		

Allegato 7: Prospetto ADR a etanercept - Enbrel

Classificazioni per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	≥1/10	≥1/100 e <1/10	≥1/1000 e <1/100	≥1/10000 e <1/1000	<1/100000
Infezioni e Infestazioni		Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle).	Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite settica, sepsi ed infezioni parassitarie).	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche e micobatteriche atipiche e Legionella).	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumore cutaneo non melanoma.	Linfoma, melanoma.	
Patologie del sistema emolinfopoi etico			Trombocitopenia.	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.	Anemia aplastica.
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi.	Vasculite sistemica (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili).	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi.	
Patologie				Convulsioni,	Eventi di

del sistema nervoso				episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa .	demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante e infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multifocale.
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite.		
Patologie cardiache				Peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare).		
Patologie epatobiliari				Enzimi epatici elevati, epatite autoimmune.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito.	Angioedema, orticaria, rash, rash psoriasiforme, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa,	Vasculite cutanea (inclusa vasculite leucocitoclastica), sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme.	Necrolisi tossica epidermica.

			primariamente e palmo-plantare).		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo subacuto, lupus eritematoso discoide, sindrome lupus- simile.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore).	Febbre.			

Allegato 8: Prospetto ADR a golimumab - Simponi

Classificazione per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	≥1/10	≥1/100 e <1/10	≥1/1000 e <1/100	≥1/10000 e <1/1000	<1/10000
Infezioni e Infestazioni	Infezioni delle alte vie respiratorie (rinofaringite, faringite, laringite e rinite).	Infezioni batteriche (come cellulite), infezioni delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso.	Sepsi incluso lo shock settico, infezioni opportunistiche (come infezioni micotiche invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), artrite batterica, pielonefrite.	Riattivazione dell'epatite B, tubercolosi, borsite infettiva.	
Tumori			Neoplasie (come il	Linfoma,	

benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			cancro della pelle, l'epitelioma squamo-cellulare e il nevo melanocitico).	leucemia, melanoma.	
Patologie del sistema emolinfopoi-etico		Anemia.	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.	Anemia aplastica.	
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo.		Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa la reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi.	
Patologie endocrine			Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo).		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento della glicemia, aumento dei lipidi.		
Disturbi psichiatrici		Depressione, insonnia.			
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, mal di testa, parestesia.	Patologie dell'equilibrio.	Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia.	
Patologie dell'occhio			Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e		

			irritazione).		
Patologie cardiache			Aritmia, coronaropatia ischemica.	Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento).	
Patologie vascolari		Iperensione Arrossamento.	Trombosi (come venosa profonda e aortica).	Fenomeno di Raynaud.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale).	Malattia polmonare interstiziale.		
Patologie gastrointestinali		Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite.	Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo.		
Patologie epatobiliari		Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi.	Colelitiasi, patologie epatiche.		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite.	Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria.	Esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea).	
Patologie del sistema muscoloscheletrico				Sindrome simil lupus.	

elettrico e del tessuto connettivo					
Patologie renali e urinarie				Patologie della colecisti, patologie renali.	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Patologia della mammella, patologie mestruali.		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, astenia, reazioni nel sito nell'iniezione (come eritema nel sito dell'iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ematoma, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico.		Guarigione difficoltosa.	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Fratture ossee.			

Allegato 9: Prospetto ADR a abatacept - Orencia

Classificazione per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ e $< 1/10$	$\geq 1/1000$ e $< 1/100$	$\geq 1/10000$ e $< 1/1000$	$< 1/10000$
Infezioni e Infestazioni	Infezione delle alte vie respiratorie e (incluse	Infezione delle basse vie respiratorie (inclusa bronchite),	Infezione dentaria, onicomicosi, sepsi, infezioni muscoloschelet	Tubercolosi, batteriemia, infezione gastrointest	

	tracheite e nasofaringite).	infezione del tratto urinario, infezioni erpetiche (inclusi <i>herpes simplex</i> , herpes orale ed <i>herpes zoster</i>), rinite, polmonite, influenza.	riche, ascesso cutaneo, pielonefrite.	inale.	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Carcinoma basocellulare e a cellule squamose, papilloma cutaneo.	Linfoma, neoplasia polmonare maligna.	
Patologie del sistema emolinfopoiетico			Leucopenia.	Trombocitopenia.	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità.		
Disturbi psichiatrici			Depressione, ansia, alterazioni del sonno (inclusa insonnia).		
Patologie del sistema nervoso			Mal di testa, capogiro, parestesia.	Emicrania.	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite.	Occhio secco, acuità visiva ridotta.		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini.		
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia, bradicardia.		
Patologie vascolari		Ipertensione, rossore, aumento della pressione arteriosa.	Ipotensione, vampata di calore, vasculite, diminuzione		

			della pressione arteriosa.		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse.	Broncospasmo, affanno, dispnea.	Laringospasmo.	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, nausea, dispepsia, ulcera della bocca, stomatite aftosa, vomito.	Gastrite.		
Patologie epatobiliari		Alterazione dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi).			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash cutaneo (inclusa dermatite), alopecia, prurito.	Aumento della tendenza ai lividi, cute secca, orticaria, psoriasi, eritema, iperidrosi.		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore agli arti.	Artralgia.		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Amenorrea, menorragia.		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministra		Affaticamento, astenia.	Malattia simil-influenzale, aumento di peso.		

zione					
-------	--	--	--	--	--

Allegato 10: Prospetto ADR a adalimumab - Humira

Classificazione per sistemi e organi	Categorie di frequenza				
	≥1/10	≥1/100 e <1/10	≥1/1000 e <1/100	≥1/1000 e <1/1000	<1/10000
Infezioni e Infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus).	Infezioni sistemiche (tra cui sepsi, candidosi ed influenza), infezioni intestinali (tra cui gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio, infezioni del cavo orale (tra cui herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni fungine, infezioni articolari.	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite.		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi)		Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose),	Linfoma, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e	Leucemi a.	

compresi)		neoplasia benigna.	neoplasia tiroidea), melanoma.		
Patologie del sistema emolinfopoi etico	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia.	Leucocitosi, trombocitopenia.	Porpora trombocitopenica idiopatica.	Pancitopenia.	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale).	Sarcoidosi, vasculite.	Anafilassi.	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperlipidemia.	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione.			
Disturbi psichiatrici		Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia.			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea.	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa.	Accidente cerebrovascolare, tremore, neuropatia.	Sclerosi multipla disturbi demielinizzanti (es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré).	
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi, congiuntiviti, blefarite, edema periorbitale.	Diplopia.		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini.	Perdita dell'udito, tinnito.		
Patologie cardiache		Tachicardia.	Infarto del miocardio, aritmia,	Arresto cardiaco.	

			insufficienza cardiaca congestizia.		
Patologie vascolari		Iperensione, vampate, ematoma.	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite.		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Asma, dispnea, tosse.	Embolia polmonare, interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica.	Fibrosi polmonare.	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea e vomito.	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome sicca.	Pancreatite, disfagia edema facciale.	Perforazione intestinale.	
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici.		Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina.	Epatite riattivazione epatite B epatite autoimmune.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash (tra cui rash esfoliativo).	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolare palmoplantare), orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia, prurito.	Sudorazione notturna, cicatrice.	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, vasculite cutanea.	
Patologie del sistema muscoloscheletrico	Dolore muscoloscheletrico.	Spasmi muscolari (tra cui aumento della	Rabdomiolisi lupus eritematoso	Sindrome simile al lupus.	

elettrico e del tessuto connettivo		creatinfosfochinasi ematica).	sistemico.		
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale, ematuria.	Nicturia.		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile.		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione).	Dolore toracico, edema, piressia.	Infiammazione.		

Allegato 11: Consenso informato



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Infermieristica
Sede di Portogruaro

LAUREANDA: Fontanel Irene
MATRICOLA: 1047266

Anno accademico 2014-2015

Consenso Informato

L'Azienda ULSS n. 10 "Veneto Orientale" di San Donà di Piave ha autorizzato la sottoscritta, in qualità di studente del Corso di Laurea in Infermieristica (C.L.I.) dell'Università degli Studi di Padova, sede di Portogruaro, a condurre lo studio "***L'infermiere in ambito reumatologico: rilevazione di reazioni avverse a farmaci biologici e loro comparazione con farmaci sintetici come esperienza di farmacovigilanza e definizione, in team, di piani educativi pretrattamento per pazienti affetti da patologia reumatologica***" nell'ambulatorio di reumatologia dell'U.O.C. di Medicina Generale del P.O. di San Donà di Piave.

La partecipazione allo studio è del tutto volontaria; si può rifiutare o ritirare in qualsiasi momento. Legga/ascolti con attenzione questo documento e non esiti a chiedere chiarimenti prima di firmare.

Qualora Lei accettasse di partecipare, chiedo la Sua gentile collaborazione in:

- raccolta di dati personali e relativi alle Sue condizioni di salute richiesti nella *Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa* predisposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

- compilazione di un questionario di gradimento anonimo che indagherà il Suo vissuto rispetto all'educazione pretrattamento sulla segnalazione dell'eventuale comparsa di effetti avversi da Lei ricevuta dal personale infermieristico dell'ambulatorio.

(Entrambi gli strumenti per la rilevazione dei dati sono allegati a questo documento)

Non ci saranno guadagni diretti né per Lei, né per gli operatori coinvolti, ma la Sua partecipazione e quella di altri pazienti è molto importante per far progredire le conoscenze scientifiche inerenti l'assistenza infermieristica, soprattutto in ambito educativo, e la ricerca scientifica per definire un più certo profilo di sicurezza dei farmaci da Lei utilizzati.

I dati da Lei forniti saranno trattati dalla studente C.L.I. Fontanel Irene e dal personale dell'ambulatorio di reumatologia dell'U.O.C. di Medicina Generale del P.O. si San Donà di Piave e, ai sensi della normativa vigente, saranno usati solo in modo aggregato e anonimo per la preparazione di relazioni scientifiche nelle quali Lei non sarà in alcun modo identificabile.

Acconsento di partecipare allo studio avendo compreso tutte le spiegazioni sullo studio in corso, avendo avuto l'opportunità di discuterle e chiedere spiegazioni. Accettando di partecipare, non rinuncio ai diritti che riguardano il trattamento dei miei dati personali.

Data, _____

Firma del paziente

Firma della studente

La ringrazio per aver collaborato a questo importante progetto di ricerca. Nel caso in cui Lei avesse bisogno di ulteriori chiarimenti, potrà rivolgersi al Corso di Laurea in Infermieristica, dell'Università degli Studi di Padova, sede di Portogruaro, telefonando al numero 0421/71018 – fax 0421/280961 e chiedendo di Fontanel Irene

Allegato 12: Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) - AIFA

Allegato 13: Questionario di gradimento



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Infermieristica
Sede di Portogruaro

LAUREANDA: Fontanel Irene
MATRICOLA: 1047266

Anno accademico 2014-2015

ARGOMENTO DI STUDIO:

“Percezione dell’educazione infermieristica pretrattamento sulla segnalazione di effetti avversi a farmaci biologici da parte di pazienti in trattamento per patologia reumatologica”

QUESTIONARIO DI GRADIMENTO:

Segni con una crocetta la voce che più rispecchia il Suo vissuto rispetto alle seguenti questioni:

1. Ha avuto da subito chiarezza dei segni e sintomi da segnalare?
 Per niente
 Molto poco
 Un po’
 Moderatamente
 Molto

2. Si è sentito adeguatamente supportato quando un infermiere formato Le ha spiegato i casi in cui segnalare reazioni avverse ai farmaci da Lei assunti?
 Per niente
 Molto poco
 Un po’
 Moderatamente
 Molto

3. Precedentemente al nostro dialogo, aveva mai segnalato spontaneamente al personale dell'ambulatorio effetti avversi?
 Sì
 No

Allegato 14: Analisi del campione e dei risultati del questionario di gradimento

CAMPIONE TOTALE

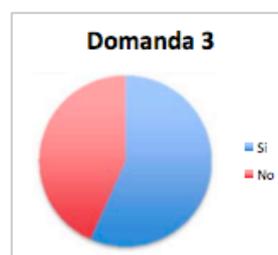
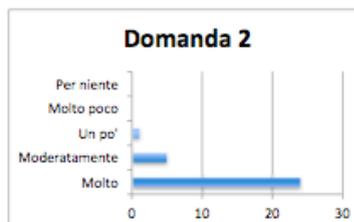
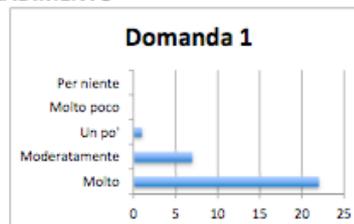
PAZIENTE												QUESTIONARIO DI GRADIMENTO			ADR						
	Età	Sesso	Origine etnica	Peso (kg)	Altezza (cm)	BMI (kg/m2)	Patologia reumatologica	Farmaco biologico	Via di somministrazione	Durata della terapia (mesi)	Numero di farmaci concomitanti	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Numero di ADR manifestate						
1	49	F	1	Caucasica	62	170	21,5 ARSN	Humira	Sottocute	1	49	2	5	5	Si	1	1				
2	53	M	0	Caucasica	101	175	33,0 AP	Humira	Sottocute	1	74	1	5	5	Un po'	3	Si	1	1		
3	54	M	0	Caucasica	83	170	28,7 ARSN	Enbrel	Sottocute	1	23	7	5	5	Moderatam	4	No	0	0		
4	53	F	1	Caucasica	65	163	24,5 AP	Enbrel	Sottocute	1	22	2	5	5	5	No	0	0	1		
5	73	F	1	Caucasica	64	167	22,9 AR	RoActemra	Endovena	0	29	2	4	5	5	No	0	0	2		
6	79	F	1	Caucasica	68	150	30,2 AR	Humira	Sottocute	1	31	7	5	5	5	Si	1	1	1		
7	75	F	1	Caucasica	47	164	17,5 AR	Orencia	Endovena	0	17	7	5	5	Moderatam	4	No	0	0	1	
8	53	F	1	Caucasica	90	178	28,4 AR	Orencia	Endovena	0	12	4	4	5	Moderatam	4	Si	1	1	3	
9	71	F	1	Caucasica	72	165	26,4 ARSN	Orencia	Endovena	0	24	7	5	5	5	Si	1	1	2		
10	67	M	0	Caucasica	70	173	23,4 AR	Orencia	Endovena	0	0	8	4	5	Moderatam	4	No	0	0	0	
11	75	F	1	Caucasica	80	165	29,4 AR	Cimzia	Sottocute	1	54	7	5	5	5	No	0	0	0	3	
12	61	F	1	Caucasica	65	170	22,5 AR	Orencia	Endovena	0	1	3	5	5	5	Si	1	1	0	0	
13	43	F	1	Caucasica	72	163	27,1 AR	Orencia	Endovena	0	36	4	5	5	5	Si	1	1	1	1	
14	54	F	1	Caucasica	94	153	40,2 AR	RoActemra	Endovena	0	12	4	5	5	5	Si	1	1	0	0	
15	38	F	1	Caucasica	76	161	29,3 ARSN	Enbrel	Sottocute	1	35	4	5	5	5	Si	1	1	1	1	
16	65	F	1	Caucasica	51	160	19,9 AR	Humira	Sottocute	1	68	6	5	5	5	No	0	0	0	0	
17	55	F	1	Caucasica	58	169	20,3 AR	Cimzia	Sottocute	1	23	2	5	5	5	No	0	0	0	1	
18	60	F	1	Caucasica	64	160	25,0 AR	Humira	Sottocute	1	17	6	4	5	5	Si	1	1	1	1	
19	64	F	1	Caucasica	60	165	22,0 AR	Orencia	Endovena	0	23	2	4	5	5	No	0	0	0	1	
20	49	F	1	Caucasica	70	160	27,3 AR	Orencia	Endovena	0	3	2	5	5	5	No	0	0	0	0	
21	70	M	0	Caucasica	83	166	30,1 AP	Humira	Sottocute	1	17	5	5	5	5	No	0	0	0	0	
22	62	F	1	Caucasica	87	160	34,0 AR	Enbrel	Sottocute	1	46	2	5	5	5	Si	1	1	1	1	
23	56	F	1	Caucasica	60	157	24,3 SA	Enbrel	Sottocute	1	33	5	5	5	5	Si	1	1	1	1	
24	49	M	0	Nordafrica	80	180	24,7 SA	Humira	Sottocute	1	10	1	5	5	5	No	0	0	0	1	
25	62	M	0	Caucasica	75	172	25,4 AP	Enbrel	Sottocute	1	54	0	5	5	5	No	0	0	0	0	
26	41	M	0	Caucasica	93	185	27,2 SA	Humira	Sottocute	1	39	1	5	3	3	Moderatam	4	Si	1	1	0
27	53	F	1	Caucasica	93	175	30,4 AP	Enbrel	Sottocute	1	15	6	4	5	5	5	Si	1	1	0	0
28	52	F	1	Caucasica	90	175	29,4 AR	Orencia	Endovena	0	3	4	4	5	5	Si	1	1	0	0	0
29	67	F	1	Caucasica	73	170	25,3 AR	RoActemra	Endovena	0	9	2	5	5	5	Si	1	1	1	1	1
30	57	M	0	Caucasica	63	164	23,4 AP	Remicade	Endovena	0	11	2	5	5	5	Si	1	1	1	1	1

DESCRIZIONE DEL CAMPIONE TOTALE

SESSO	Femmine	22	73,3%		
	Maschi	8	26,7%		
ETA'	Media	58,7			
	Mediana	56,5			
	Dev. St.	10,5			
	Range	38	79		
BMI	Media	26,5			
	Mediana	25,9			
	Dev. St.	4,7			
	Range	17,5	40,2		
PATOLOGIA	AR	17	56,7%		
	ARSN	4	13,3%		
	AP	6	20,0%		
	SA	3	10,0%		
BIOLOGICO	Orencia	9	30,0%		
	Humira	8	26,7%		
	Enbrel	7	23,3%		
	Cimzia	2	6,7%		
	RoActemra	3	10,0%		
	Remicade	1	3,3%		
VIA SOMM.	Sottocute	17	56,7%		
	Endovenosa	13	43,3%		
N. TP. CONC.	0	1	3,3%	Da 0 a 2	13 43,3%
	1	3	10,0%		
	2	9	30,0%		
	3	1	3,3%	Da 3 a 5	8 26,7%
	4	5	16,7%		
	5	2	6,7%		
	6	3	10,0%	Da 6 a 8	9 30,0%
	7	5	16,7%		
	8	1	3,3%		
		Media	3,8		
	Mediana	4,0			
	Dev. St.	2,3			
	Range	0	8		
N. ADR	Media	0,83			
	Mediana	1			
	Dev.st	0,83			
	Range	0	3		

RISULTATI QUESTIONARIO DI GRADIMENTO

DOMANDA : Molto	22	73,3%
Moderatan	7	23,3%
Un po'	1	3,3%
Molto poco	0	0,0%
Per niente	0	0,0%
DOMANDA : Molto	24	80,0%
Moderatan	5	16,7%
Un po'	1	3,3%
Molto poco	0	0,0%
Per niente	0	0,0%
DOMANDA : Si	17	56,7%
No	13	43,3%



CORRELAZIONE DI PEARSON

Correlazione domanda 1 con:

Età	0,148
Sesso	0,086
N. tp. conc.	0,014
Durata tp.	0,199
Domanda 2	0,243
Domanda 3	-0,115

Correlazione domanda 2 con:

Età	0,096
Sesso	0,477
N. tp. conc.	-0,064
Durata tp.	-0,193
Domanda 3	-0,005

Correlazione domanda 3 con:

Età	-0,316
Sesso	0,233
N. tp. conc.	-0,035
Durata tp.	-0,002

Correlazione n. ADR con:

Età	0,258
Sesso	0,337
BMI	-0,063
N. tp. Conc.	0,075
Durata tp.	0,174
Via somm.ne	-0,096
Domanda 1	0,039
Domanda 2	-0,014
Domanda 3	0,068

PAZIENTI CON ADR

PAZIENTE	Età	Sesso	Origine etnica	Peso (kg)	Altezza (cm)	BMI (kg/m2)	Patologia reumatologica	Farmaco biologico	Via di somministrazione	Durata della terapia (mesi)	Numero di farmaci concomitanti	QUESTIONARIO DI GRADIMENTO			ADR Numero di ADR manifestate		
												Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3			
1	49 F	1	Caucasica	62	170	21,5	ARSN	Humira	Sottocute	1	49	2	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
2	53 M	0	Caucasica	101	175	33,0	AP	Humira	Sottocute	1	74	1	Malto	5 Un po'	3 Si	1	1
4	53 F	1	Caucasica	65	163	24,5	AP	Enbrel	Sottocute	1	22	2	Malto	5 Malto	5 No	0	1
5	73 F	1	Caucasica	64	167	22,9	AR	RoActemra	Endovena	0	29	2	Moderatar	4 Malto	5 No	0	2
6	79 F	1	Caucasica	68	150	30,2	AR	Humira	Sottocute	1	31	7	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
7	75 F	1	Caucasica	47	164	17,5	AR	Orencia	Endovena	0	17	7	Malto	5 Moderatar	4 No	0	1
8	53 F	1	Caucasica	90	178	28,4	AR	Orencia	Endovena	0	12	4	Moderatar	4 Moderatar	4 Si	1	3
9	71 F	1	Caucasica	72	165	26,4	ARSN	Orencia	Endovena	0	24	7	Malto	5 Malto	5 Si	1	2
11	75 F	1	Caucasica	80	165	29,4	AR	Cimzia	Sottocute	1	54	7	Malto	5 Malto	5 No	0	3
13	43 F	1	Caucasica	72	163	27,1	AR	Orencia	Endovena	0	36	4	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
15	38 F	1	Caucasica	76	161	29,3	ARSN	Enbrel	Sottocute	1	35	4	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
17	55 F	1	Caucasica	58	169	20,3	AR	Cimzia	Sottocute	1	23	2	Malto	5 Malto	5 No	0	1
18	60 F	1	Caucasica	64	160	25,0	AR	Humira	Sottocute	1	17	6	Moderatar	4 Malto	5 Si	1	1
19	64 F	1	Caucasica	60	165	22,0	AR	Orencia	Endovena	0	23	2	Moderatar	4 Malto	5 No	0	1
22	62 F	1	Caucasica	87	160	34,0	AR	Enbrel	Sottocute	1	46	2	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
23	56 F	1	Caucasica	60	157	24,3	SA	Enbrel	Sottocute	1	33	5	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
24	49 M	0	Nordafrica	80	180	24,7	SA	Humira	Sottocute	1	10	1	Malto	5 Malto	5 No	0	1
29	67 F	1	Caucasica	73	170	25,3	AR	RoActemra	Endovena	0	9	2	Malto	5 Malto	5 Si	1	1
30	57 M	0	Caucasica	63	164	23,4	AP	Remicade	Endovena	0	11	2	Malto	5 Malto	5 Si	1	1

DESCRIZIONE DEL CAMPIONE CON ADR

SESSO	Femmine	16	84,2%
	Maschi	3	15,8%
ETA'	Media	59,6	
	Mediana	57	
	Dev. St.	11,5	
	Range	38	79
BMI	Media	25,7	
	Mediana	25,0	
	Dev. St.	4,2	
	Range	17,5	34,0
PATOLOGIA	AR	11	57,9%
	ARSN	3	15,8%
	AP	3	15,8%
	SA	2	10,5%
BIOLOGICO	Orencia	5	26,3%
	Humira	5	26,3%
	Enbrel	4	21,1%
	Cimzia	2	10,5%
	RoActemra	2	10,5%
	Remicade	1	5,3%
VIA SOMM.	Sottocute	11	57,9%
	Endovena	8	42,1%
N. TP. CONC.	0	0	0,0%
	1	2	10,5%
	2	8	42,1%
	3	0	0,0%
	4	3	15,8%
	5	1	5,3%
	6	1	5,3%
	7	4	21,1%
	8	0	0,0%
	Media	3,6	
	Mediana	2	
	Dev. St.	2,2	
	Range	1	7

RISULTATI QUESTIONARIO DI GRADIMENTO

DOMANDA 1	Malto	15	79%
	Moderatar	4	21%
	Un po'	0	0%
	Malto pocc	0	0%
	Per niente	0	0%
DOMANDA 2	Malto	16	84%
	Moderatar	2	11%
	Un po'	1	5%
	Malto pocc	0	0%
	Per niente	0	0%
DOMANDA 3	Si	12	63%
	No	7	37%

CORRELAZIONE DI PEARSON

Correlazione domanda 1 con:

Età	-0,135
Sesso	-0,224
N. tp. conc.	0,031
Durata tp.	0,278
Domanda 2	0,039
Domanda 3	0,141

Correlazione domanda 2 con:

Età	0,039
Sesso	0,379
N. tp. conc.	0,071
Durata tp.	-0,366
Domanda 3	-0,099

Correlazione domanda 3 con:

Età	-0,263
Sesso	-0,031
N. tp. conc.	0,122
Durata tp.	0,174

Correlazione n. ADR con:

Età	0,306
Sesso	0,209
N. tp. Conc.	0,344
Durata tp.	0,047
Via somm.ne	-0,241
Domanda 1	-0,343
Domanda 2	-0,114
Domanda 3	-0,132

PAZIENTI SENZA ADR

PAZIENTE												QUESTIONARIO DI GRADIMENTO			ADR			
	Età	Sesso	Origine etnica	Peso (kg)	Altezza (cm)	BMI (kg/m2)	Patologia reumatologica	Farmaco biologico	Via di somministrazione	Durata della terapia (mesi)	Numero di farmaci concomitanti	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Numero di ADR manifestate			
3	54	M	0	Caucasica	83	170	28,7	ARSN	Enbrel	Sottocute	1	23	7	Molto	5 Moderatarr	4 No	0	0
10	67	M	0	Caucasica	70	173	23,4	AR	Orencia	Endovena	0	0	8	Moderatar	4 Moderatarr	4 No	0	0
12	61	F	1	Caucasica	65	170	22,5	AR	Orencia	Endovena	0	1	3	Molto	5 Molto	5 Si	1	0
14	54	F	1	Caucasica	94	153	40,2	AR	RoActemra	Endovena	0	12	4	Molto	5 Molto	5 Si	1	0
16	65	F	1	Caucasica	51	160	19,9	AR	Humira	Sottocute	1	68	6	Molto	5 Molto	5 No	0	0
20	49	F	1	Caucasica	70	160	27,3	AR	Orencia	Endovena	0	3	2	Molto	5 Molto	5 No	0	0
21	70	M	0	Caucasica	83	166	30,1	AP	Humira	Sottocute	1	17	5	Molto	5 Molto	5 No	0	0
25	62	M	0	Caucasica	75	172	25,4	AP	Enbrel	Sottocute	1	54	0	Molto	5 Molto	5 No	0	0
26	41	M	0	Caucasica	93	185	27,2	SA	Humira	Sottocute	1	39	1	Un po'	3 Moderatarr	4 Si	1	0
27	53	F	1	Caucasica	93	175	30,4	AP	Enbrel	Sottocute	1	15	6	Moderatar	4 Molto	5 Si	1	0
28	52	F	1	Caucasica	90	175	29,4	AR	Orencia	Endovena	0	3	4	Moderatar	4 Molto	5 Si	1	0

RISULTATI QUESTIONARIO DI GRADIMENTO

DOMANDA : Molto	7	63,6%
Moderatar	3	27,3%
Un po'	1	9,1%
Molto pocc	0	0,0%
Per niente	0	0,0%
DOMANDA : Molto	8	72,7%
Moderatar	3	27,3%
Un po'	0	0,0%
Molto pocc	0	0,0%
Per niente	0	0,0%
DOMANDA : Si	5	45,5%
No	6	54,5%

Allegato 15: Analisi di gravità ed esiti delle ADR a biologici e sintetici reperite nella RNF

BIOLOGICI

N. ADR 2677

TOTALE CAMPIONE CONSIDERATO		N. casi	Percentuale
GRAVITA'	1 Non grave	1609	62%
	2 Grave - Altra condizione clinicamente rilevante	315	12%
	3 Grave - Pericolo di vita	106	4%
	4 Grave - Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	521	20%
	5 Grave - Anomalie congenite/deficit nel neonato	0	0%
	6 Grave - Invalidità grave o permanente	27	1%
	7 Grave - Decesso	31	1%
	8 Non definito	68	
Media		1,92	
Dev. St.		1,38	

TOTALE CAMPIONE CONSIDERATO		N. casi	Percentuale
ESITI	1 Risoluzione completa ADR	1293	62%
	2 Risoluzione con postumi	81	4%
	3 Miglioramento	436	21%
	4 Non ancora guarito	245	12%
	5 Decesso	39	2%
	6 Decesso - Dovuto alla reazione avversa	3	
	7 Decesso - Il farmaco può avere contribuito	17	
	8 Decesso - Non dovuto al farmaco	4	
	9 Decesso - Causa sconosciuta	7	
	10 Non disponibile	583	
Media		1,88	
Dev. St.		2,23	

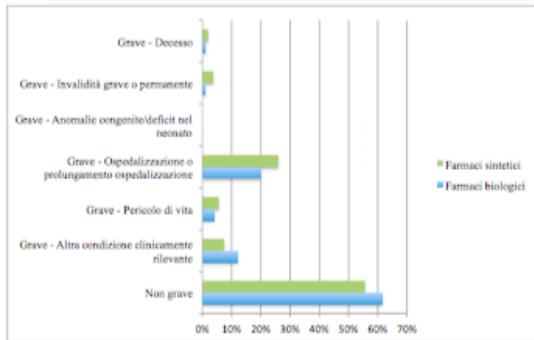
SINTETICI

N. ADR 56

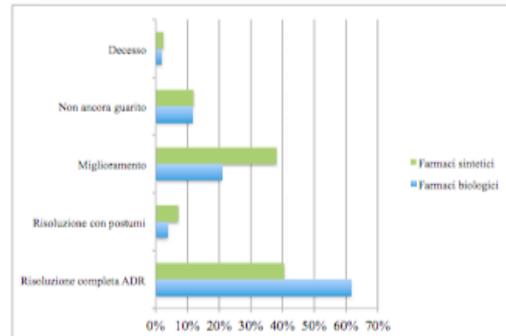
TOTALE CAMPIONE CONSIDERATO		N. casi	Percentuale
GRAVITA'	1 Non grave	30	56%
	2 Grave - Altra condizione clinicamente rilevante	4	7%
	3 Grave - Pericolo di vita	3	6%
	4 Grave - Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	14	26%
	5 Grave - Anomalie congenite/deficit nel neonato	0	0%
	6 Grave - Invalidità grave o permanente	2	4%
	7 Grave - Decesso	1	2%
	8 Non definito	2	
Media		2,26	
Dev. St.		1,62	

TOTALE CAMPIONE CONSIDERATO		N. casi	Percentuale
ESITO	1 Risoluzione completa ADR	17	40%
	2 Risoluzione con postumi	3	7%
	3 Miglioramento	16	38%
	4 Non ancora guarito	5	12%
	5 Decesso	1	2%
	6 Decesso - Dovuto alla reazione avversa	0	
	7 Decesso - Il farmaco può avere contribuito	0	
	8 Decesso - Non dovuto al farmaco	1	
	9 Decesso - Causa sconosciuta	0	
	10 Non disponibile	14	
Media		2,29	
Dev. St.		2,57	

Confronto GRAVITA' tra ADR a farmaci sintetici e biologici



Confronto ESITI tra ADR a farmaci sintetici e biologici



CALCOLO POTENZA DEL TEST (Gravità)

Intervallo di accettazione 0,54 3,30
 P(MediaSINT<0,54) 0,144
 P(MediaSINT>3,30) 0,26
POTENZA 40%

CALCOLO POTENZA DEL TEST (Esiti)

Intervallo di accettazione -0,35 4,1
 P(MediaSINT<-0,40) 0,1522
 P(MediaSINT>4,11) 0,2394
POTENZA 39%

Allegato 16: Descrizione ADR del campione

PAZIENTE		TERAPIA	ADR			
Paziente	Condizioni predisponenti	Farmaco	ADR osservata	Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Azioni intraprese
1		Humira	Eritema al sito di iniezione (coscia)	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Applicazione di ghiaccio per qualche ora e cambio sede di iniezione
2		Humira	Foruncoli infetti gamba	Infezioni ed infestazioni	Comune	Antibiotico-terapia
4		Enbrel	Riferito aumento gamma-GT	Patologie epatobiliari	Raro	Nessun provvedimento
5	DMT2	RoActemra	Secchezza occhi	Patologie dell'occhio	-	Nessun provvedimento
5	DMT2	RoActemra	Secchezza fauci	Patologie gastrointestinali	-	Bere
6		Humira	Ecchimosi arti superiori	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Nessun provvedimento
7		Orencia	Infezione vie urinarie	Infezioni ed infestazioni	Comune	Farmacoterapia
8		Orencia	Infezione vie urinarie	Infezioni ed infestazioni	Comune	Farmacoterapia con: Piram, Cistalgan, Spasmomen
8		Orencia	Bronchite e febbre	Infezioni ed infestazioni	Comune	Farmacoterapia
8		Orencia	Riferito aumento transaminasi	Patologie epatobiliari	Comune	Nessun provvedimento
9		Orencia	Tendenza a lividi e secchezza della cute	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Nessun provvedimento
9	ipertiroidismo	Orencia	Aumento di peso (10kg circa)	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Nessun provvedimento
11		Cimzia	Stomatite	Patologie gastrointestinali	Non comune	Nessun provvedimento
11		Cimzia	Onicolisi	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Nessun provvedimento
11		Cimzia	Cefalea	Patologie del sistema nervoso	Comune	Nessun provvedimento
13		Orencia	Insomnia	Disturbi psichiatrici	Non comune	Somministrazione Lorans 2,5 mg la sera
15	Epatite B	Enbrel	Eritema e prurito	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Nessun provvedimento
17		Cimzia	Tremori arti inferiori	Patologie del sistema nervoso	Non comune	Nessun provvedimento
18		Humira	Fragilità capillari arti inferiori	Patologie vascolari	-	Nessun provvedimento
19		Orencia	Secchezza oculare	Patologie dell'occhio	Non comune	Nessun provvedimento
22		Enbrel	Eritema al sito di iniezione	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Nessun provvedimento
23		Enbrel	Ematoma sito di iniezione	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Nessun provvedimento
24		Humira	Prurito diffuso due ore dopo l'iniezione	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Nessun provvedimento
29		RoActemra	Iperensione arteriosa	Patologie vascolari	Comune	Somministrazione bisoprololo
30		Remicade	Sanguinamento gengivale	Patologie vascolari	-	Laserterapia dal dentista

DESCRIZIONE ADR

PATOLOGIA	AR	ARSN	AP	SA	N. p.ti trattati	ESITI	Reazione invariata o peggiorata	Media	Dev. St.	Mediana	Correlazione di PEARSON
	16	64%			8	32%		188,904			Correlazione esiti con:
	4	16%			5	20%	Miglioramento	30			Età 0,660
	3	12%			8	62,5%	Risoluzione completa ADR	254,5			Sexso 0,187
	2	8%			7	57,1%	Non disponibile	0,2			BMI 0,043
					9	88,9%		0,2			N. Ip. Conc. 0,422
BIOLOGICO					8	32%					Durata ADR 0,724
Orencia	8	32%			9	88,9%					Durata Ip. -0,023
Humira	5	20%			8	62,5%					Via sommi.ne -0,130
Enbrel	4	16%			7	57,1%					Domanda 1 -0,139
Cimzia	4	16%			2	200%					Domanda 2 0,361
RoActemra	3	12%			3	100%					Domanda 3 -0,092
Remicade	1	4%			1	100%					Correlazione durata ADR con:
VIA SOMM.	13	52%			13	52%					Età 0,459
Sottocute	12	48%			12	48%					Sexso 0,200
Endovena	5	20%			5	20%					BMI 0,204
SOC	4	16%			4	16%					N. Ip. Conc. 0,578
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somm.	4	16%			4	16%					Durata Ip. -0,051
Infezioni ed infestazioni	3	12%			3	12%					Via sommi.ne -0,173
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2	8%			2	8%					Domanda 1 0,257
Patologie vascolari	2	8%			2	8%					Domanda 2 0,288
Patologie dell'occhio	2	8%			2	8%					Domanda 3 0,276
Patologie epatobiliari	2	8%			2	8%					
Patologie gastrointestinali	2	8%			2	8%					
Patologie del sistema nervoso	2	8%			2	8%					
Disturbi psichiatrici	1	4%			1	4%					
FREQUENZA	4	19%			4	19%					
Molto comune	9	43%			9	43%					
Comune	7	33%			7	33%					
Non comune	1	5%			1	5%					
Raro	0				0						
Molto raro	4				4						
Non determinato	0				0						
GRAVITA'	25				25						
Grave	0				0						
Non grave	4				4						

Allegato 18: Test di Fisher sulla terza domanda del questionario di gradimento

TEST ESATTO FISHER (ALFA 0,05)

PER VERIFICARE SE AVER/NON AVER SEGNALATO IN PASSATO INFLUENZA IL GRADIMENTO DELL'INTERVENTO

CAMPIONE TOTALE

		Segnalazione pregressa		Totali
		Si	No	
Gradimento domanda 1	Molto	12	10	22
	Meno di molto	5	3	8
	Totali	17	13	30

Frequenza attesa:
0,302373258

		Segnalazione pregressa		Totali
		Si	No	
Gradimento domanda 2	Molto	14	10	24
	Meno di molto	3	3	6
	Totali	17	13	30

Frequenza attesa:
0,327531472

CAMPIONE PAZIENTI CON ADR

		Segnalazione pregressa		Totali
		Si	No	
Gradimento domanda 1	Molto	10	5	15
	Meno di molto	2	2	4
	Totali	12	7	19

Frequenza attesa:
0,357585139

		Segnalazione pregressa		Totali
		Si	No	
Gradimento domanda 2	Molto	10	6	16
	Meno di molto	2	1	3
	Totali	12	7	19

Frequenza attesa:
0,476780186

IL TEST NON RISULTA SIGNIFICATIVO IN QUANTO LE FREQUENZE ATTESE SONO MAGGIORI DELL'ALFA STABILITO (0,05)