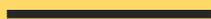
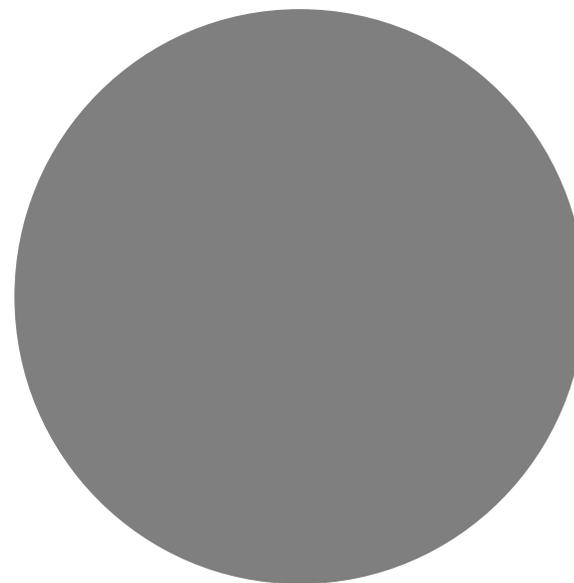


La relazione di causalità



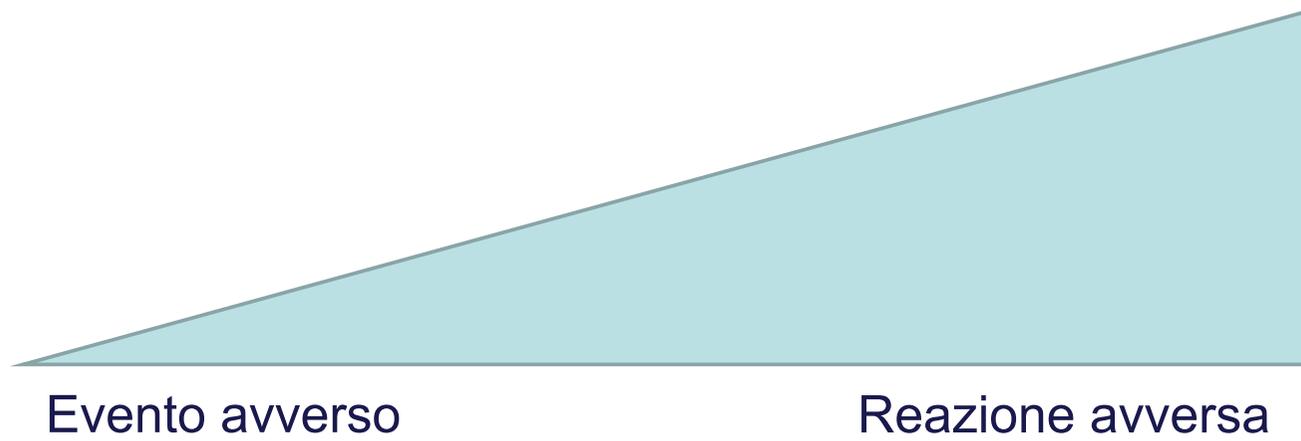
Dott.ssa Anna Marra



Evento avverso  Reazione avversa

Causality assessment

Causality assessment



Causality assessment

Le domande a cui si vuole rispondere

- Il farmaco può causare questo evento avverso?
- Il farmaco ha provocato in questo paziente questo evento avverso?
- Il farmaco potrà nel futuro causare lo stesso evento avverso?

DIFFERENTI PROSPETTIVE NEL CAUSALITY ASSESSMENT

- Paziente
- Medico (segnalatore)
- Azienda farmaceutica
- Autorità regolatoria

Causality assessment

- Quanto è probabile che questo farmaco abbia causato questo problema in questo paziente?

Diagnosi differenziale

(le ADR sono quasi sempre aspecifiche)

DIFFICOLTÀ NEL CAUSALITY ASSESSMENT

- Complessità della natura dell'evento
- Variabilità clinica individuale
- Politerapia
- Comorbidità

Approcci al Causality assessment

- Singolo esperto
- Gruppo di esperti
- Algoritmi decisionali

Criteri nella valutazione del causality assessment

- Comuni a tutti i metodi di valutazione
- Intrinseci
 - Plausibilità farmacologica (cinetica, dinamica, struttura chimica, latenza, dechallenge, ecc.)
 - Fattori legati al paziente (co-morbidità, indicazione, alterazione del metabolismo)
- Estrinseci
 - Letteratura
 - Specificità della patologia
 - Altre segnalazioni nella banca dati (disproporzione)

CRITERI NEL CAUSALITY ASSESSMENT

- Esiste un intervallo di tempo plausibile fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza dell'evento?
- Il meccanismo d'azione del farmaco può rendere ragione della comparsa dell'evento avverso?
- L'evento è già stato descritto per quel farmaco o per farmaci della stessa classe o con lo stesso meccanismo d'azione?
- L'evento avverso è spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti nel presente o nel passato o in base a qualche altro fattore?
- La sospensione del farmaco entro un lasso di tempo plausibile ha portato alla riduzione o alla scomparsa dell'evento avverso?
- L'aumento della dose o la sua riduzione ha provocato un aumento della severità o una riduzione o la scomparsa dell'evento?
- L'eventuale nuova somministrazione del farmaco ha portato alla comparsa dello stesso evento avverso?
- La reazione è stata confermata da dati oggettivi (diagnostica di laboratorio e test in vivo)?

Questo evento avverso è una reazione avversa da farmaco?

- Sì, ne sono (quasi) sicuro
- E' molto probabile
- E' possibile
- Forse è possibile ma ho molti dubbi
- No, sono (quasi) sicuro che non lo è

Causality assessment

Algoritmi decisionali

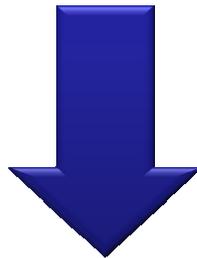
- ✓ Diminuire le differenze individuali nella valutazione
- ✓ Riproducibilità
- ✓ Semplicità e velocità
- ✓ Confronto
- ✓ Migliorare la ricerca dei segnali

Causality assessment

Algoritmi decisionali

Limitazioni

- ✓ Punteggio fisso ed arbitrario
- ✓ Non tolgono la soggettività
- ✓ Spesso sono in disaccordo fra loro



Nessuno è universalmente accettato come “gold standard”!

Causality assessment

Algoritmi decisionali

1. **AD**-ADRIAN
2. **Aust**-Australian
3. **By**-Bayesiano
4. **B**-Blanc
5. **Ca**-Castle
6. **Co**-Cornelli
7. **CPMP**- Syst. ABO
8. **D**-Dangoumau
9. **Em**-Emanuelli
10. **Ev**-Evreux
11. **HM**-Hoskins & Maninno
12. **HS**-Hsu-Stoll
13. **I**-Irey
14. **Ja**-Jain
15. **Jo**-Jones
16. **KL**-Karch & Lasagna
17. **Ki**-Kitaguchi
18. **Kr**-Kramer
19. **La**-Lagier
20. **Lu**-Loupi
21. **N**-Naranjo
22. **WHO**
23. **R**-RUCAM
24. **Ru**-Ruskin
25. **St**-Stephens
26. **Sk**-Stricker
27. **T**-Taiwan
28. **V**-Venulet
29. **W**-Weber
30. **Wi** – Wiholm

ALGORITMO DI NARANJO

| | SI | NO | ? |
|---|----|----|---|
| 1. Sono presenti in letteratura altre segnalazioni o studi che hanno confermato questa reazione? | +1 | 0 | 0 |
| 2. L'evento avverso è apparso dopo che il farmaco è stato somministrato? | +2 | -1 | 0 |
| 3. La reazione avversa è migliorata quando il farmaco è stato sospeso? | +1 | 0 | 0 |
| 4. La reazione avversa è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato? | +2 | -1 | 0 |
| 5. Sono presenti cause alternative (al farmaco) che possono aver provocato la reazione avversa? | -1 | +2 | 0 |
| 6. La reazione avversa è comparsa quando è stato somministrato il placebo? | -1 | +1 | 0 |
| 7. E' stato trovato il farmaco nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche? | +1 | 0 | 0 |
| 8. La reazione è stata più grave all'incremento della dose e meno grave con la sua diminuzione? | +1 | 0 | 0 |
| 9. Il paziente ha avuto una reazione simile in precedenza con lo stesso farmaco o con farmaci simili? | +1 | 0 | 0 |
| 10. La reazione avversa è stata confermata da dati oggettivi? | +1 | 0 | 0 |

Punteggio di Naranjo

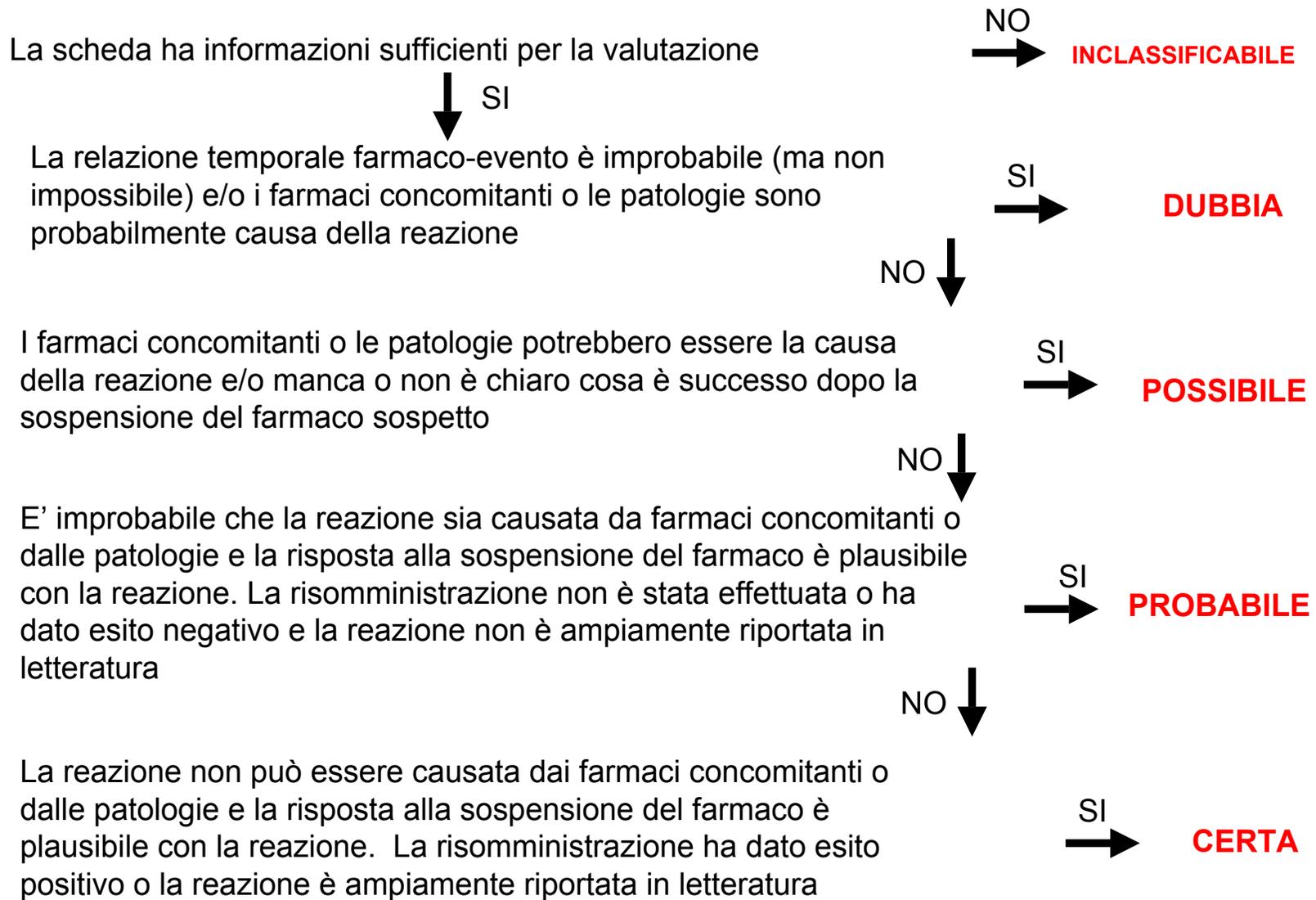
- ✓ Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al.
A method for estimating the probability of adverse drug reactions.
Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-245.
- ✓ ≥ 9 Altamente probabile
- ✓ 5-9 Probabile
- ✓ 1-4 Possibile
- ✓ ≤ 0 Dubbia

WHO-UMC causality assessment

- ✓ Sviluppato dal UMC in collaborazione con i Centri Nazionali di Farmacovigilanza
- ✓ Ha come riferimento l'utilizzo in farmacovigilanza e in particolare nella segnalazione spontanea
- ✓ Meno importanza alla letteratura

Table 2. WHO-UMC Causality Categories

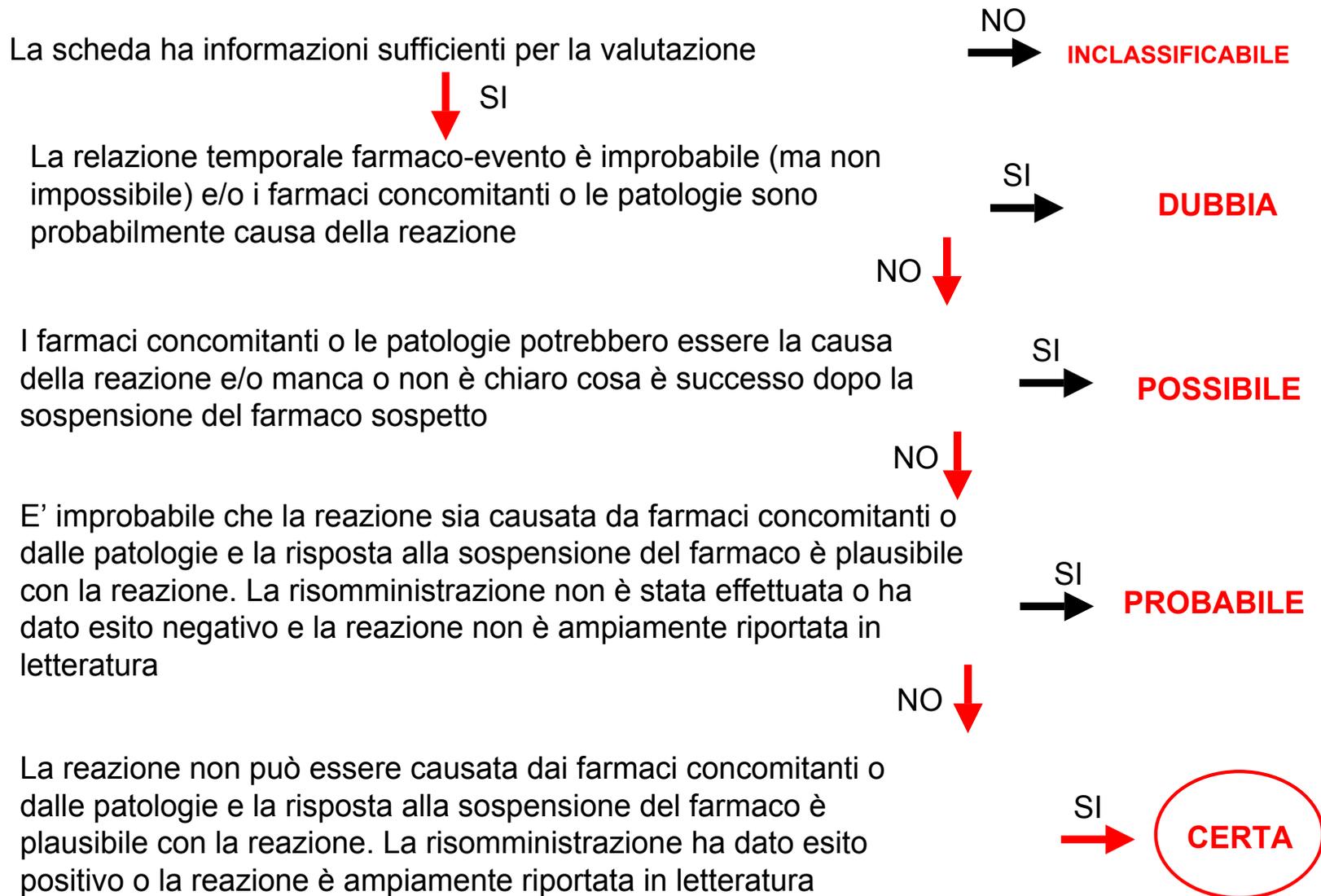
| <i>Causality term</i> | <i>Assessment criteria*</i> |
|--------------------------|---|
| Certain | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary |
| Probable / Likely | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required |
| Possible | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear |
| Unlikely | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations |



Caso 1

- ✓ Uomo di 54 anni.
Terapia con amoxicillina+acido clavulanico per faringotonsillite (1x3/die per os).
Dopo la prima somministrazione shock anafilattico con ricovero ospedaliero. Reazione migliorata con esito positivo. Il farmaco non è stato ripreso. Non segnalati farmaci concomitanti o condizioni predisponenti.

| | SI | NO | ? |
|---|----|----|---|
| 1. Sono presenti in letteratura altre segnalazioni o studi che hanno confermato questa reazione? | +1 | 0 | 0 |
| 2. L'evento avverso è apparso dopo che il farmaco è stato somministrato? | +2 | -1 | 0 |
| 3. La reazione avversa è migliorata quando il farmaco è stato sospeso? | +1 | 0 | 0 |
| 4. La reazione avversa è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato? | +2 | -1 | 0 |
| 5. Sono presenti cause alternative (al farmaco) che possono aver provocato la reazione avversa? | -1 | +2 | 0 |
| 6. La reazione avversa è comparsa quando è stato somministrato il placebo? | -1 | +1 | 0 |
| 7. E' stato trovato il farmaco nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche? | +1 | 0 | 0 |
| 8. La reazione è stata più grave all'incremento della dose e meno grave con la sua diminuzione? | +1 | 0 | 0 |
| 9. Il paziente ha avuto una reazione simile in precedenza con lo stesso farmaco o con farmaci simili? | +1 | 0 | 0 |
| 10. La reazione avversa è stata confermata da dati oggettivi? | +1 | 0 | 0 |



Caso 1

Naranjo

6 punti = probabile

- ✓ ≥ 9 Altamente probabile
- ✓ 5-9 Probabile
- ✓ 1-4 Possibile
- ✓ ≤ 0 Dubbia

WHO-UMC

certa

Caso 2

✓ Uomo di 28 anni.

Al paziente fu somministrato aripiprazolo per schizofrenia im 2 volte al giorno il 30/10 e la terapia im venne continuata fino al 03/11, poi terapia orale a 10mg/die. Segnalato bruciore in sede di iniezione alla prima somministrazione. Successivamente è comparso singhiozzo. Il farmaco non è stato sospeso. Reazione ad esito positivo. Il farmaco non è stato ripreso. Non segnalati farmaci concomitanti o condizioni predisponenti.

Caso 2

- ✓ Singhiozzo non segnalato nella scheda tecnica
- ✓ Inizio del singhiozzo?



Available online at www.sciencedirect.com



General Hospital Psychiatry xx (2008) xxx–xxx

General
Hospital
Psychiatry

Aripiprazole-induced hiccups: a case report

Prasenjit Ray, D.P.M., Mohammad Zia Ul Haq, D.P.M.*, S. Haque Nizamic, M.D., D.P.M.

Central Institute of Psychiatry, Ranchi, India

Received 4 July 2008; accepted 11 September 2008

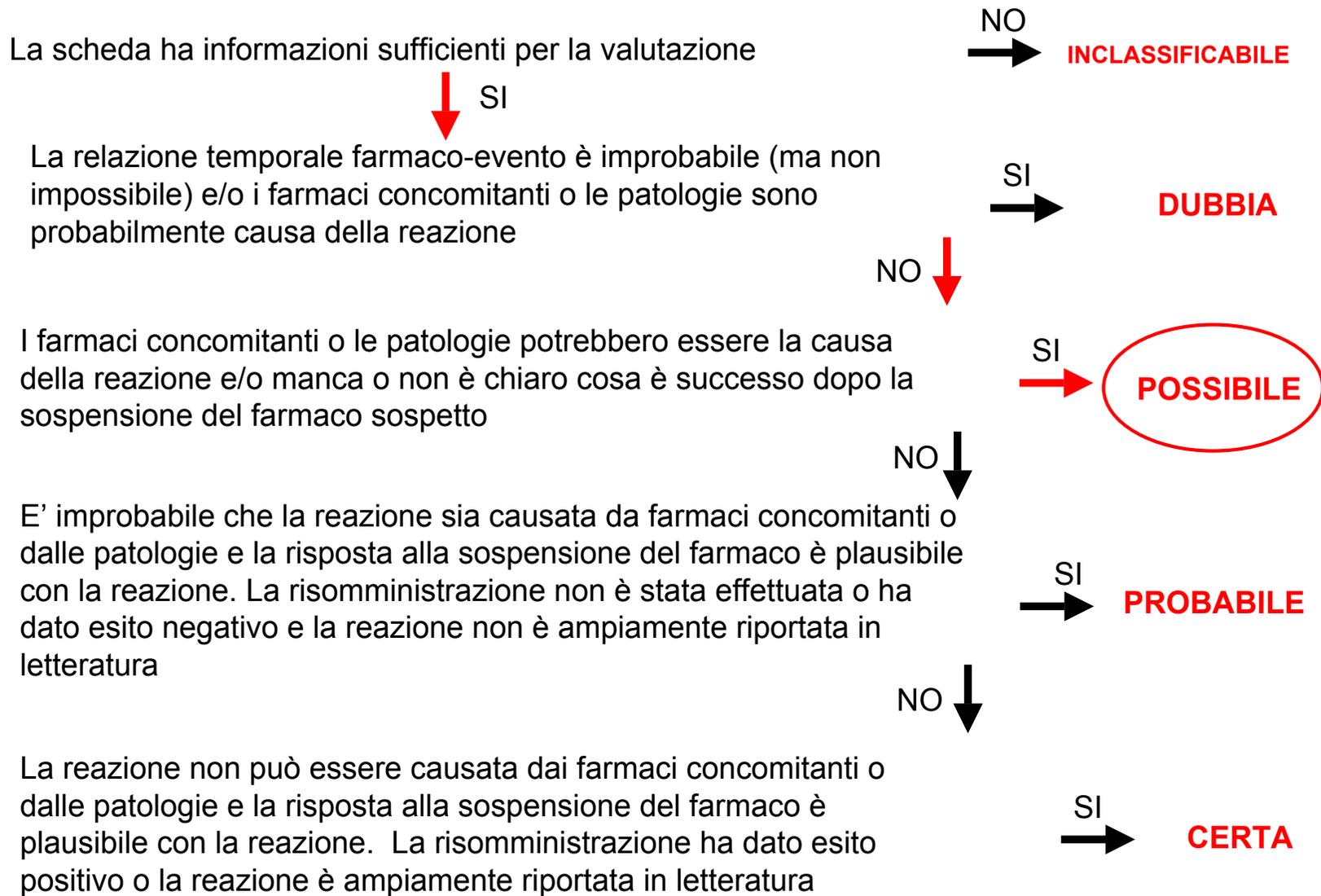
Abstract

Hiccups can arise from idiopathic, psychogenic and organic causes. The use of therapeutic drugs forms one of the important causes of hiccups. Although the exact pathophysiological processes involved have not yet been established, the neurotransmitters dopamine, serotonin and gamma amino butyric acid (GABA) have been documented to play a significant role in the generation of hiccups. We report a patient of organic bipolar affective disorder who developed hiccups with the atypical antipsychotic aripiprazole. The possible underlying neurotransmitter mechanisms, predisposing factors and clinical implications of this rare adverse event are discussed.
© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Aripiprazole; Hiccups; Dopamine; Serotonin; GABA

- ✓ Plausibile meccanismo farmacologico

| | SI | NO | ? |
|---|----|----|---|
| 1. Sono presenti in letteratura altre segnalazioni o studi che hanno confermato questa reazione? | +1 | 0 | 0 |
| 2. L'evento avverso è apparso dopo che il farmaco è stato somministrato? | +2 | -1 | 0 |
| 3. La reazione avversa è migliorata quando il farmaco è stato sospeso? | +1 | 0 | 0 |
| 4. La reazione avversa è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato? | +2 | -1 | 0 |
| 5. Sono presenti cause alternative (al farmaco) che possono aver provocato la reazione avversa? | -1 | +2 | 0 |
| 6. La reazione avversa è comparsa quando è stato somministrato il placebo? | -1 | +1 | 0 |
| 7. E' stato trovato il farmaco nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche? | +1 | 0 | 0 |
| 8. La reazione è stata più grave all'incremento della dose e meno grave con la sua diminuzione? | +1 | 0 | 0 |
| 9. Il paziente ha avuto una reazione simile in precedenza con lo stesso farmaco o con farmaci simili? | +1 | 0 | 0 |
| 10. La reazione avversa è stata confermata da dati oggettivi? | +1 | 0 | 0 |



Caso 2

Naranjo

5 punti = probabile

- ✓ ≥ 9 Altamente probabile
- ✓ 5-9 Probabile
- ✓ 1-4 Possibile
- ✓ ≤ 0 Dubbia

WHO-UMC

possibile

Naranjo

- ✓ Scala di probabilità
- ✓ Considera punti non presenti nella segn spontanea
- ✓ Alcune domande si prestano a diverse interpretazioni
- ✓ Manca distinzione tra farmaci sospetti e concomitanti
- ✓ Porta facilmente alla classe “probabile”
- ✓ Per la sue caratteristiche si presta molto alla valutazione di case report

WHO-UMC

- ✓ Algoritmo
- ✓ Consente un uso più standardizzato
- ✓ Da meno importanza a quanto presente in letteratura
- ✓ Distingue tra farmaci sospetti e concomitati
- ✓ Forse più adatta alla segnalazione spontanea dove molte informazioni sono mancanti

Importanza del causality assessment nella ricerca dei segnali

- ✓ Il sistema della segnalazione spontanea è rivolto principalmente alla rilevazione di segnali (reazioni gravi e/o non note)
- ✓ Molti centri nazionali adottano valutazioni del causality assessment che non distinguono tra probabile e possibile
- ✓ Probabilmente la funzione più importante del causality assessment in questi sistemi è identificare ed escludere dall'analisi del schede "dubbe" o "inclassificabili"

Conclusioni

- ✓ Pur tenendo presente i suoi limiti il causality assessment rimane di fondamentale importanza nello studio delle reazioni avverse
- ✓ Variabilità individuale
- ✓ Riproducibilità
- ✓ Nessun gold standard

Criteri utilizzabili per l'identificazione operativa delle reazioni avverse:

- **Relazione temporale;**
- **Risultato del dechallenge ed eventuale rechallenge;**
- **Esistenza di spiegazioni alternative;**
- **Dati della letteratura.**

Alcune ADR ritardate...

- La **clorochina**, dopo 1-2 mesi di terapia, avendo particolare affinità per la melanina, può accumularsi nell'epitelio corneale, causando nel 30-70% dei pazienti cheratopatia, e nella retina causando retinopatia pigmentosa e cecità.
- **L'amiodarone**, causando lentamente deposizione di lipofuscine nei tessuti, può produrre nefropatia, alveolite polmonare, microdepositi corneali, danni epatici ed aumentare la sensibilità cutanea alla luce solare.
- L'ipotiroidismo che insorge dopo anni di trattamento dell'ipertiroidismo con **iodio radioattivo**.
- L'incidenza di adenocarcinoma vaginale è statisticamente aumentato nelle figlie di donne che hanno assunto **dietilstilbestrolo** durante la gravidanza al fine di prevenire un aborto.

Il decorso della reazione avversa nel tempo

- Una reazione avversa che scompare mentre il trattamento è ancora in corso ha poche probabilità di essere causata dal farmaco.
- Se l'interruzione della terapia fa scomparire l'evento o lo riduce, l'ADR potrebbe essere causata dal farmaco. Una reazione che, dopo la sospensione del farmaco (**dechallenge**), ricompaia nello stesso identico modo alcuni giorni o settimane senza una nuova assunzione del farmaco ha poche probabilità che sia stata indotta dal farmaco.
- Una reazione, che, scomparsa dopo la sospensione del farmaco, ricompare ad una successiva nuova somministrazione (**rechallenge**), ha una altissima probabilità di essere imputabile al farmaco.