



registro eventi avversi cutanei



Regione Lombardia

Sanità

**STIMA DEL RISCHIO DI GRAVI EVENTI AVVERSI
DERMATOLOGICI ATTRIBIBILI A FARMACI**



CENTRO STUDI *Gised*

**Centro Regionale di Farmacovigilanza
Regione Lombardia**

CONTENUTI

1. Introduzione
2. Quadro di riferimento
3. Proposta: Stima del Rischio di gravi eventi avversi dermatologici attribuibili a farmaco
 - 3.1. Obiettivi
 - 3.2. Materiali e Metodi
 - 3.3. Revisione e Validazione dei casi
4. Analisi e disseminazione dei risultati
 - 4.1. Valutazione di incidenza
 - 4.2. Stima dei rischi
 - 4.3. Analisi dei fattori prognostici
 - 4.4. Disseminazione dei risultati ed informazione di ritorno
5. Consenso Informato e Trattamento dei dati personali
6. Bibliografia

1. INTRODUZIONE

La Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la Necrolisi Tossica Epidermica (TEN), la Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) e la Sindrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sono eventi molto rari che coinvolgono la superficie cutanea come reazioni avverse gravi attribuibili a farmaci causando elevata morbilità e mortalità. L'aumentato rischio di tali eventi associato ad un farmaco può modificare il profilo di beneficio-rischio del farmaco stesso. Nell'ambito della segnalazione spontanea esistono limiti maggiori tanto nel caratterizzare tali eventi differenziandoli da eventi spontanei che nella stima dell'incidenza per esposizioni farmacologiche specifiche.

La Regione Lombardia con i suoi 9 milioni di abitanti ed il suo elevato grado di informatizzazione sembra offrire l'ambito ideale in cui sorvegliare in maniera intensiva, caratterizzare, e studiare per i fattori di rischio gli eventi più sopra richiamati.

2. QUADRO DI RIFERIMENTO

La sindrome di *Stevens-Johnson* e la sindrome di *Lyell* o necrolisi tossica epidermica o TEN, sono reazioni rare. E' stato calcolato che, in Italia, in un anno, si verificano circa due casi delle due sindromi ogni milione di abitanti: un totale, quindi, di circa 100-150 casi all'anno.

La pelle è l'organo più gravemente colpito. Si osserva un arrossamento più o meno diffuso, la formazione di bolle che rompendosi danno luogo ad ampie aree essudanti, lesioni erosive alle mucose (occhi, cavo orale, genitali). La differenza tra le due sindromi riguarda, essenzialmente, l'entità del distacco cutaneo. Nella sindrome di Stevens-Johnson questo è inferiore al 10% dell'intera superficie corporea mentre nella sindrome di Lyell è superiore al 30%. I quadri intermedi vengono definiti come "sindrome overlap SJS-TEN". La sindrome di Lyell mette l'individuo colpito in condizioni del tutto analoghe a quelle di un grande ustionato richiedendo, in genere, un trattamento in un reparto di terapia intensiva od in un centro per grandi ustionati. La nosografia della sindrome di *Stevens-Johnson* e della sindrome di *Lyell* è stata oggetto di una revisione profonda nell'ultimo decennio sulla base di estesi studi epidemiologici. Tuttavia, molti clinici non sono a conoscenza delle nuove acquisizioni nosografiche.

Con *Agep* si intende una patologia che è stata descritta per la prima volta da Claire Beylot nel 1980 e per lungo tempo è stata confusa con quadri di psoriasi pustolosa. Si tratta generalmente di una reazione a farmaci assunti per via sistemica.

L'esordio è acuto: la reazione insorge entro 3 settimane dall'assunzione del farmaco e più spesso entro pochi giorni. Le principali manifestazioni che caratterizzano questa reazione sono: eritema diffuso con interessamento prevalente delle aree di piega (ascelle, pieghe inguinali) e /o del viso, comparsa di numerose piccole pustole non follicolari, sensazione di bruciore e di prurito diffuso, febbre (sopra i 38°C) e neutrofilia. In taluni casi, le pustole confluiscono con tendenza al distacco di larghi strati di epidermide. Il coinvolgimento della mucosa si verifica nel 20% dei casi, non è molto intenso e più spesso limitato ad una sola sede. All'esame istologico si riscontrano pustole subcornee associate talora a vasculite dei piccoli vasi del derma e presenza di neutrofili.

Sono state riferite delle varianti atipiche caratterizzate da lesioni a bersaglio simili a quelle presenti nell'eritema multiforme descritte in precedenza.

La risoluzione è abbastanza rapida. Le lesioni recedono in genere entro 15 giorni dall'esordio, dando luogo ad una desquamazione più o meno diffusa.

La prognosi è buona, nonostante che i sintomi sistemici e la possibilità di superinfezione delle lesioni cutanee possano

comportare dei rischi in persone molto anziane e defedate. La *AGEP* viene spesso misconosciuta o classificata nel quadro della sindrome di *Stevens-Johnson* e della sindrome di *Lyell*.

L'acronimo *DRESS* sostituisce la precedente terminologia, che includeva definizioni come hypersensitivity syndrome, pseudolinfoma farmaco-indotto o sindrome da dapsona.

E' una grave reazione idiosincrasica a farmaco che si manifesta con lesioni cutanee polimorfe e variabili. In genere si tratta di un esantema maculo-papuloso persistente o di una dermatite esfoliativa. Si associano febbre, linfadenopatia, anomalie ematologiche e il coinvolgimento di altri organi, quali fegato, reni, cuore. Le lesioni mucose sono abbastanza rare. Questa reazione si sviluppa tipicamente tra le 2 e le 6 settimane dalla prima assunzione del farmaco in questione, quindi più tardi rispetto ad altre gravi reazioni da farmaco, quali la SJS e la TEN (il cui tempo di latenza è di 1-3 settimane dall'inizio della terapia).

L'esame istologico delle lesioni rivela talvolta un intenso infiltrato linfocitario che si può confondere con uno pseudolinfoma. Anche la *DRESS* come la *AGEP* può essere misconosciuta o classificata nell'ambito di altre sindromi. Esiste, in generale, la necessità di rivedere criticamente i casi segnalati di reazioni gravi da farmaco dermatologiche.

3. PROPOSTA: STIMA DEL RISCHIO DI GRAVI EVENTI AVVERSI DERMATOLOGICI ATTRIBIBILI A FARMACO

Si propone l'avvio in Regione Lombardia, in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza, di un programma di ricerca sui gravi eventi avversi dermatologici attribuibili a farmaco più sopra richiamati, con l'obiettivo di monitorare l'incidenza ed i fattori di rischio per tali eventi. Il progetto, una volta avviato, può essere esteso con relativa facilità ad altre condizioni patologiche ed altre Regioni.

3.1 Obiettivi

Le finalità di questo Progetto Regionale come accennato sopra, sono:

- Precisa caratterizzazione degli eventi avversi gravi dermatologici
- Monitoraggio dei tassi di incidenza
- Valutazione dei fattori eziologici con particolare attenzione per farmaci di recente introduzione sul mercato
- Valutazione della mortalità e morbilità associate alle reazioni
- Identificazione di variabili prognostiche e sviluppo di indici prognostici impiegabili in pratica.

Il progetto deve prevedere la possibilità di identificare prospettivamente tutti i nuovi casi degli eventi di interesse, di raccogliere informazioni cliniche rilevanti da rivedere da parte di un gruppo di revisione esperto, e di analizzare periodicamente i dati raccolti fornendo stime affidabili dei tassi di incidenza e dei fattori di rischio.

3.2 Materiali e Metodi

I centri coinvolti nella raccolta/segnalazione dei casi saranno tutte le Aziende Ospedaliere della Regione Lombardia ove è possibile vengano ricoverati i casi di interesse. Il coordinamento del Progetto sarà operato in collaborazione tra il Centro di Farmacovigilanza della Regione Lombardia e il Centro Studi GISED (*Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia*) con sede presso l'U.S.C. di Dermatologia degli Ospedali Riuniti di Bergamo. Il Centro Studi Gised ha una lunga esperienza di ricerca nell'area della farmaco-epidemiologia testimoniata dalle collaborazioni istituite a livello internazionale (studi SCAR, EuroSCAR e RegiSCAR, progetto Psonet) e nazionale (progetto Psocare, programma REACT) e rappresenta un centro di riferimento per la documentazione ed informazione

sulle reazioni gravi da farmaco di interesse dermatologico.

Analogamente ad esperienze similari avviate in altri Paesi, il Centro Studi avvierà contatti periodici con gli Ospedali della regione in cui sia presumibile possano essere ricoverati, come già accennato, pazienti affetti da una delle sindromi di interesse. Tali contatti avverranno per via telefonica, per posta elettronica ed attraverso la messa a disposizione di un numero verde per la segnalazione.

Successivamente alla identificazione dei potenziali casi, attraverso contatti periodici, un professionista addestrato contatterà i sanitari curanti e raccoglierà (*con il consenso informato dei pazienti*) informazioni cliniche utili a caratterizzare al meglio la reazione e a studiare i fattori eziologici. Tali informazioni riguarderanno, in particolare, l'utilizzo di farmaci precedenti l'inizio della reazione, infezioni recenti, ed altri dati rilevanti della storia clinica. Verrà anche ottenuta una documentazione fotografica delle manifestazioni cutanee. Si raccoglieranno quindi prospettivamente informazioni sull'andamento clinico fino alla dimissione e successivamente dopo un anno dalla data di dimissione.

3.3 Revisione e Validazione dei casi

I casi verranno validati mediante un processo rigoroso di revisione periodico della documentazione clinica da parte di un gruppo di esperti nel corso di una giornata dedicata a tale scopo. Questa giornata, qualora venisse aperta al pubblico, potrebbe rappresentare un'occasione di formazione per i medici interessati.

4. ANALISI E DISSEMINAZIONE DEI DATI

Il progetto fornirà dati per stime di incidenza delle reazioni e permetterà analisi dei rischi per singoli farmaci o categorie di farmaci. Inoltre lo studio permetterà stime della frequenza di sequele tardive e lo sviluppo di modelli prognostici.

4.1 Valutazione dell'incidenza

Le stime di incidenza verranno espresse utilizzando metodi standard per eventi rari. Ancora, metodi di analisi "capture-recapture" che si basano sulle informazioni ottenute da differenti fonti di dati verranno impiegate per la stima del numero di casi non segnalati da alcuna fonte. Le stime di incidenza potranno essere monitorate nel tempo e confrontate con quelle ottenute in altri Paesi allo scopo di identificare possibili differenze.

4.2 Stima dei rischi

Le stime dei rischi per esposizioni farmacologiche potranno essere ottenute attraverso metodi differenti. Una prima modalità è quella di *analisi case-crossover* che confrontano l'esposizione a ridosso dell'evento con esposizioni in differenti periodi di tempo campionati in modo casuale nello stesso soggetto. Un ulteriore metodo è quello di *linkage analysis* basato sulla combinazione delle informazioni originate dal registro con informazioni relative alle prescrizioni di farmaci e ai ricoveri ospedalieri ottenuti dalle banche dati regionali.

4.3 Analisi dei fattori prognostici

Come accennato, i pazienti verranno seguiti in modo strutturato fino alla dimissione e per un anno dopo la dimissione. Tale follow-up ha lo scopo di stimare mortalità e morbidità connessa con le reazioni.

Tra le sequele possibili, vi sono quelle oculari ed a carico degli annessi cutanei (alopecia cicatriziale). Ancora, si tratta

di valutare i problemi connessi con l'impiego di farmaci e la propensione all'uso di farmaci al termine della reazione.

4.4 Disseminazione dei risultati ed informazione di ritorno

I risultati originati dal Progetto Regionale verranno resi pubblici in vario modo sia in forma cartacea che attraverso la rete internet. Verranno anche prodotti lavori per la pubblicazione su riviste mediche che contribuiscano al dibattito scientifico ed al miglioramento delle conoscenze.

Si possono prevedere collaborazioni con altri registri simili a livello internazionale.

5.0 CONSENSO INFORMATO E TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Verrà prestata particolare attenzione alle modalità utilizzate per ottenere il consenso informato dei pazienti ed alla riservatezza dei dati personali. Nell'*allegato 1* si presenta il modulo per ottenere il consenso informato del paziente.

Il Centro Studi GISED adotterà tutte le misure tecniche, informatiche, organizzative, logistiche e procedurali di sicurezza che configurano il livello minimo di protezione richiesto in relazione ai rischi di distruzione o perdita, anche accidentale, dei dati stessi, di accesso non autorizzato o di trattamento non consentito o non conforme alle finalità della raccolta.

I dati personali saranno trattati in modo da garantire:

- 1) l'aggiornamento periodico;
- 2) la custodia, conservazione e corretta modalità di accesso.

Le procedure di gestione informatica garantiranno:

- 1) l'autenticazione informatica e adeguate procedure di gestione delle credenziali di autenticazione;
- 2) la protezione degli strumenti elettronici e dei dati rispetto a trattamenti illeciti e ad accessi non consentiti;
- 3) adeguate procedure per la custodia di copie di sicurezza, il ripristino della disponibilità dei dati e dei sistemi;
- 4) la tenuta di un aggiornato documento programmatico sulla sicurezza;
- 5) l'adozione di tecniche di cifratura o di codici identificativi.

6. BIBLIOGRAFIA

1. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 2006;55:9-16.
2. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:272-80.
3. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet.* 1999;353:2190-4.
4. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005;209:123-9.
5. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600-7.
6. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology.* 2005;64:1134-8.

7. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol*. 2003;30:2234-40.
8. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138:1019-24.
9. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:272-6.
10. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:561-72.
11. Teixeira M, Silva E, Selores M. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by nimesulide. *Dermatol Online J*. 2006 Oct 31;12(6):20.
12. Byerly FL, Nelson KC, Granko RP, Morrell DS, Cairns BA. Valdecoxib-associated acute generalized exanthematous pustulosis. *Burns*. 2005;31:383-7.
13. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156:609-11
14. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-9.
15. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*. 2002;25:965-72.

ALLEGATO 1 – Modulo di consenso informato

Ho ricevuto e letto attentamente il foglio informativo dello studio e avuto l'opportunità di rivolgere domande sullo studio al medico, ricevendo chiarimenti esaurienti. Pertanto, ritengo di aver acquisito sufficienti informazioni al riguardo.

Sono consapevole di potermi ritirare dallo studio in ogni momento senza doverne dare spiegazione alcuna, senza conseguenze negativa per l'assistenza medica futura.

I dati personali verranno trattati in forma anonima ed aggregata e la loro trasmissione per via informatica avverrà in modo conforme ai criteri di riservatezza. Dichiaro di aver letto quanto contenuto nel foglio informativo e in questo modulo e acconsento a partecipare allo studio.

I dati clinici che verranno usati per l'indagine saranno resi del tutto anonimi, e lei non potrà essere identificato in alcun modo. I dati potranno essere analizzati e riportati in pubblicazioni scientifiche, ma sempre con la salvaguardia del suo anonimato. Ogni informazione raccolta nel corso dell'indagine sarà considerata rigorosamente confidenziale e, come disposto dalla normativa italiana ed internazionale sulle indagini cliniche, sarà permesso un accesso ai dati unicamente al personale incaricato del coordinamento dello studio da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Tale personale è tenuto al segreto professionale.

Esiste la possibilità che personale specificatamente autorizzato e tenuto al segreto professionale venga in questo ospedale a controllare l'archivio per accertare che i dati inviati siano esatti. Firmando il modulo di consenso informato, lei acconsente specificamente a questa eventuale verifica. In ogni caso, la sua identità rimarrà riservata.

Esiste anche la possibilità che, al fine di garantire la completezza dei dati raccolti, Lei venga contattato direttamente dal Centro di Coordinamento dello studio con specifici quesiti riguardo l'andamento della Sua malattia e al trattamento farmacologico ricevuto.

A tal fine Le chiediamo il consenso a fornire il proprio numero di telefono oltre all'indirizzo postale.

Tutti i suoi dati

Data _____

Nome e Cognome del paziente _____
(in stampatello)

Firma del paziente _____