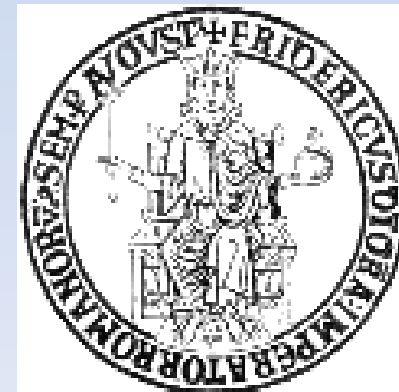


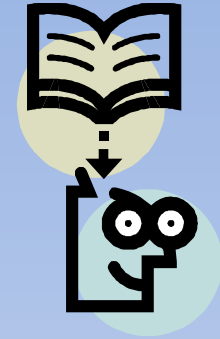
Reazioni Avverse negli animali da compagnia: una realtà sottovalutata

Centro Regionale della Campania

Dr.ssa Silvia Cappiello (Phd, DVM)



Che cos'è una Reazione Avversa? Suspected Adverse Reaction (SAR)

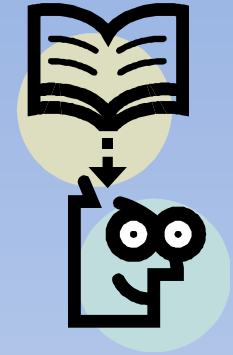


Art. 1 D. Ivo del 6 aprile 2006, n. 193

1. ***Effetto collaterale negativo***: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale veterinario che si verifica alle dosi normalmente utilizzate sull'animale per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per ripristinare, correggere o modificare una funzione fisiologica
2. ***Effetto collaterale negativo su soggetto umano***: la reazione nociva e non voluta che si verifica in un soggetto umano a seguito dell'esposizione ad un medicinale veterinario
3. ***GRAVE effetto collaterale negativo***: effetto collaterale che provoca il decesso o mette in pericolo la vita di un animale, ne provoca disabilità o incapacità significativa o rappresenta una anomalia congenita o un difetto alla nascita o produce segni permanenti o duraturi nell'animale trattato

Che cos'è una Reazione Avversa?

Suspected Adverse Reaction (SAR)



Art. 1 D. Ivo del 6 aprile 2006, n. 193 (segue)

4. *Effetto collaterale negativo INATTESO*: effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto
5. *Uso improprio (off label)*: l'uso di un medicinale veterinario in modo non conforme a quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche de prodotto; il termine si riferisce anche all'abuso grave o all'uso scorretto di un medicinale veterinario
6. *Diminuzione dell'efficacia*: diminuzione dell'efficacia clinica del trattamento con i medicinale veterinario rispetto a quella attesa in base alle indicazione per l'uso riportate nel sommario delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo

Classificazione di Lawson & Richard

?	Tipo A	Tipo B
Dipendente dal farmaco	SI	NO (dal paziente)
Dose dipendenti	SI	NO
Frequenti	SI	NO (ma acute e gravi)
Conosciute e prevedibili	SI	NO
Facile correlazione col farmaco	NO (lunga latenza)	SI
Organi più colpiti	Fegato, rene, altri organi molto vascolarizzati	Cute, articolazioni, glomeruli

N.B. Non tutte le RA sono evidenziabili alla visita clinica (es. alterazioni di laboratorio)

Tipo B = reazioni anafilattiche

Reazione Allergica di Tipo I:

- Il farmaco lega le IgE presenti sui mastociti o sui basofili e provoca il rilascio dei mediatori dell'inflammatione (istamina, serotonina, eicosanoidi)
- IMMEDIATA: pochi minuti dopo la somministrazione del farmaco
- Si verifica in soggetti sensibilizzati a seguito di una reazione grave e generalizzata tra antigeni ed anticorpi

Patogenesi

Reazione antigene-anticorpo



Produzione di sostanze vasoattive (vasodilatazione)



Sequestro di grosse quantità di sangue



Riduzione della gittata cardiaca



Caduta della pressione arteriosa

Segni clinici

- Vomito
- Diarrea
- Tremori
- Dispnea
- Mucose cianotiche
- Estremità calde
- Polso debole e frequente
- Edema polmonare
- Segni neurologici
- Collasso cardiocircolatorio
- Morte



- Organi più colpiti (con maggior numero di mastociti):
 - cane: fegato e tratto gastro-intestinale
 - gatto: polmoni
- Cause:
 - Farmaci (penicillina, tetracicline, streptomicina, cloramfenicolo etc.);
 - Ormoni (ACTH, insulina, ossitocina etc.);
 - Vaccini;
 - Punture di insetti;
 - Veleno di serpenti;
 - Alimenti;
 - Altro.



Reazioni Allergiche (continua)

Tipo II (citotossica)

- Complessi farmaco-anticorpi si legano alla superficie della cellula causandone un danno.
- Formazione di anticorpi contro le cellule ematiche o specifiche di un organo (es. fegato).
- In seguito alla lisi vengono rimosse dal torrente circolatorio o dal tessuto -> anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, epatite, etc.

Tipo III (da immunocomplessi)

- Attivazione delle IgM, IgG e del Complemento.
- Massiva presenza di immunocomplessi in circolo -> danni negli organi in cui si depositano (Rene, Articolazioni, Vasi etc.)
- TARDIVA: almeno 6 giorni dopo la somministrazione del farmaco (tempo necessario alla produzione di anticorpi)
- Farmaci associati a questo tipo di reazione: penicilline, sulfamidici, streptomicina



Tipo IV (ipersensibilità)

- Risposta cellulare in sito (localizzata) conseguente al rilascio di linfocine ed al richiamo di linfociti T e macrofagi
- Persistenza dell'inflammazione
- Si manifesta entro 1-3 giorni
- Es: dermatite da contatto

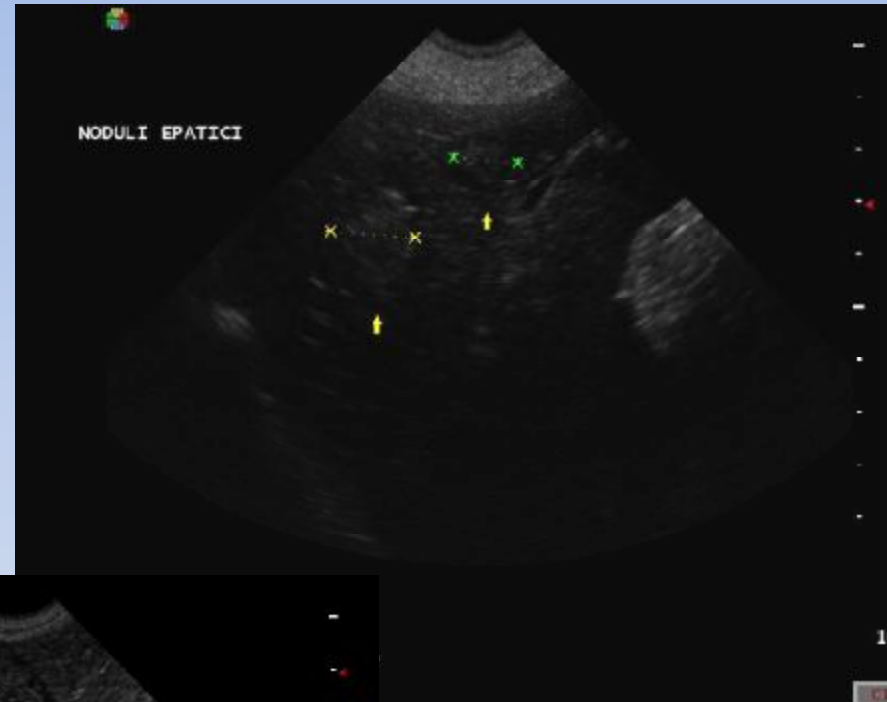
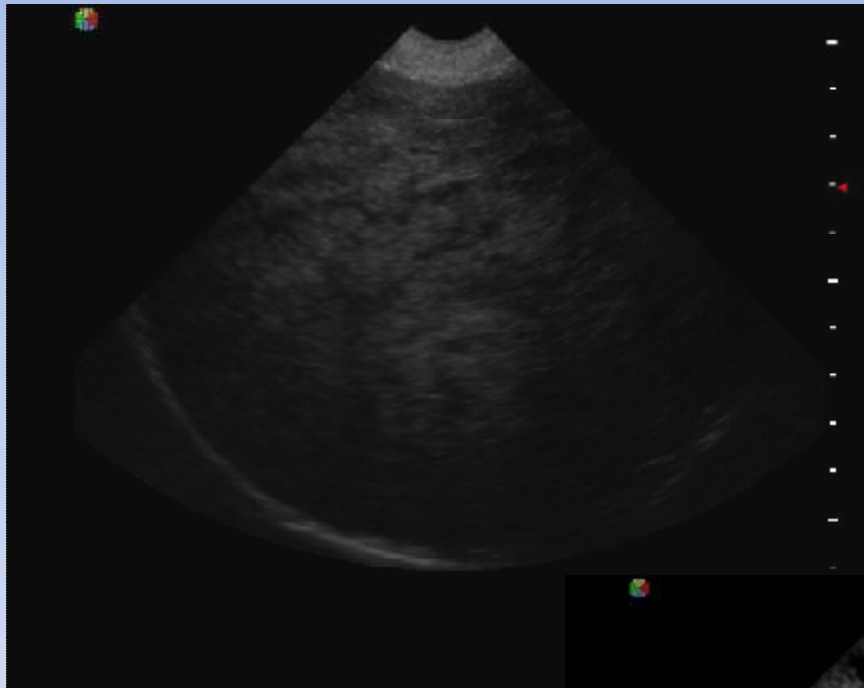


Principali organi ed apparati coinvolti nelle RA

Fegato

- Riceve gran quota della gittata cardiaca
- Deputato al metabolismo di molte sostanze farmacologiche
- Danni istologici di varia natura:
 - acuti,
 - epatite cronica,
 - reversibili o non,
 - necrosi,
 - cirrosi,
 - neoplasie.

Lesione generalizzata o lesioni focali multiple.



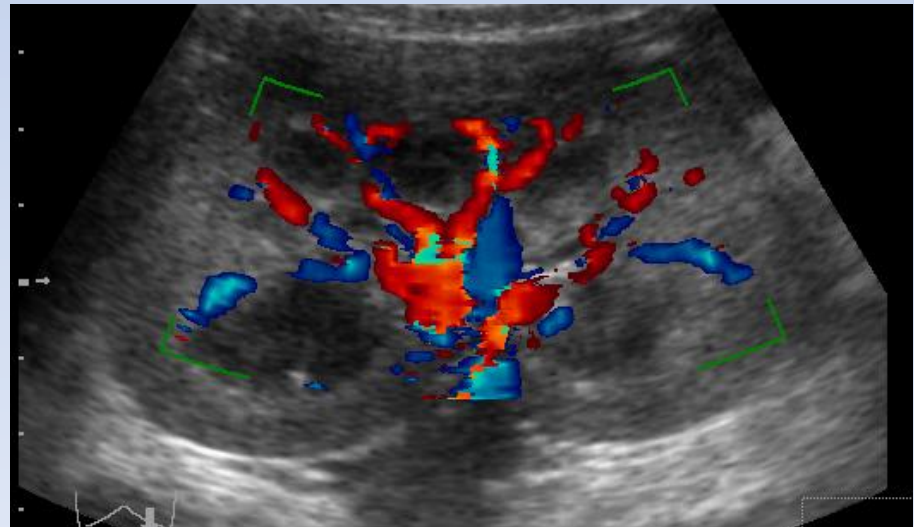
Farmaci epatotossici

- Glucocorticoidi,
- Fenobarbitale,
- Paracetamolo (emolisi nel gatto),
- Anestetici gassosi,
- etc.



Rene

- Organo molto vascolarizzato
- Alte concentrazioni di farmaco nel filtrato glomerulare
- Riassorbimento passivo del farmaco a livello tubulare
- Contiene numerosi enzimi che metabolizzano farmaci.



Farmaci nefrotossici

- Aminoglicosidi (danno tubulare)
- FANS (vasocostrizione)
- Amphotericina B (danno tubulare e vasocostrizione)
- Cefalosporine (danno tubulare)
- etc.



Cute

- Alta percentuale di mastociti
- Diretto contatto col farmaco

Varie lesioni:

- orticaria,
- eritema,
- esfoliazione,
- papule,
- vescicole,
- vasculite,
- pemfigo, lupus,
- necrosi.





vasculite

Farmaci tossici

- Sulfamidici
- Penicilline
- Cefalosporine
- Glucocorticoidi



Terapia: di solito è sufficiente la sospensione del farmaco

Gastro-intestinale:

- presenza di numerosi mastociti,
- stimolazione dei chemiorecettori se somministrati farmaci velocemente per via endovenosa,
- danno diretto se somministrati per via orale,

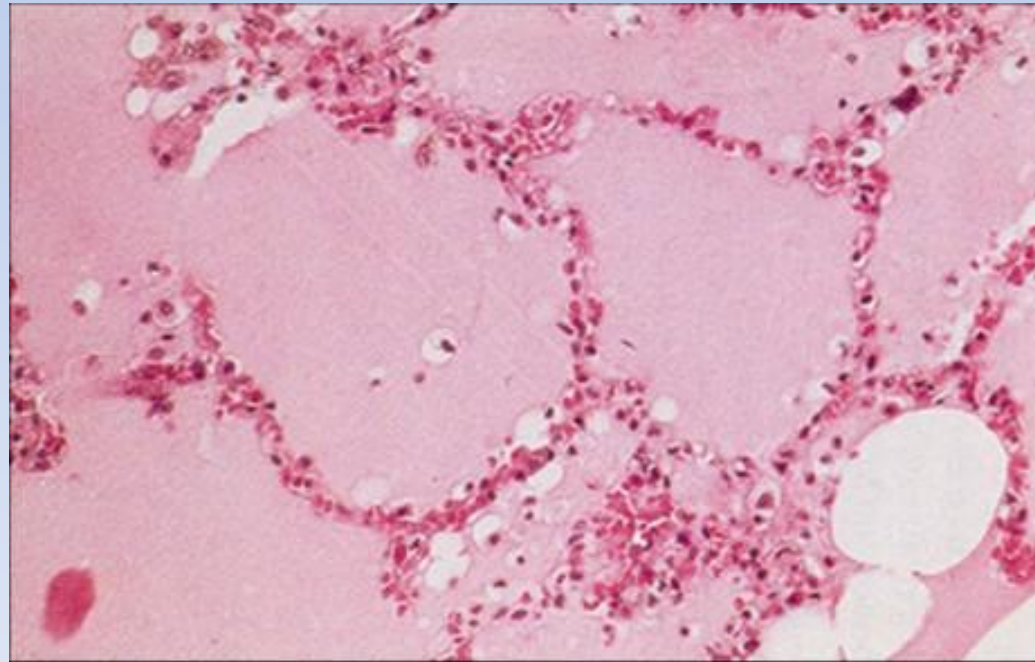
Farmaci: Chemioterapici, eritromicina (procinetico), FANS (inib prostaglandine), doxiciclina, digossina, oppioidi etc.

SNC: danni in seguito all'ipossia o all'ipoglicemia determinata dal farmaco.

Farmaci: Fenotiazine, metoclopramide, glucocorticoidi, Ivermectina etc.

Polmone:

- reazione allergica di tipo I per abbondante presenza di mastociti
- danni per esposizione diretta (es. ammoniacca)



Edema polmonare

Classificazione delle RA segnalate al Centro

1. Regione
2. Specie
3. Tipologia della RA
4. Tipologia di Farmaco che ha causato la RA
5. Apparati o organi coinvolti

1. Regione

- Campania: 92%
- Lazio: 5%
- Puglia: 3%

2. Specie

- Cane: 80%
- Gatto: 20%



3. Tipologia di RA in base alle definizioni del decreto n. 193

- Effetto collaterale Negativo: 16%
- Effetto collaterale Grave: 6%
- Effetto collaterale Inatteso: 69%
- Diminuzione di efficacia: 3%
- Sovradosaggio: 3%
- Uso off label: 3%
- Effetto collaterale su uomo: 0%
- Danni ambientali: 0%

3b. Classificazione di Lawson & Richard

- Tipo A: 35,2%
- Tipo B: 64,7%



Risultato paradossso

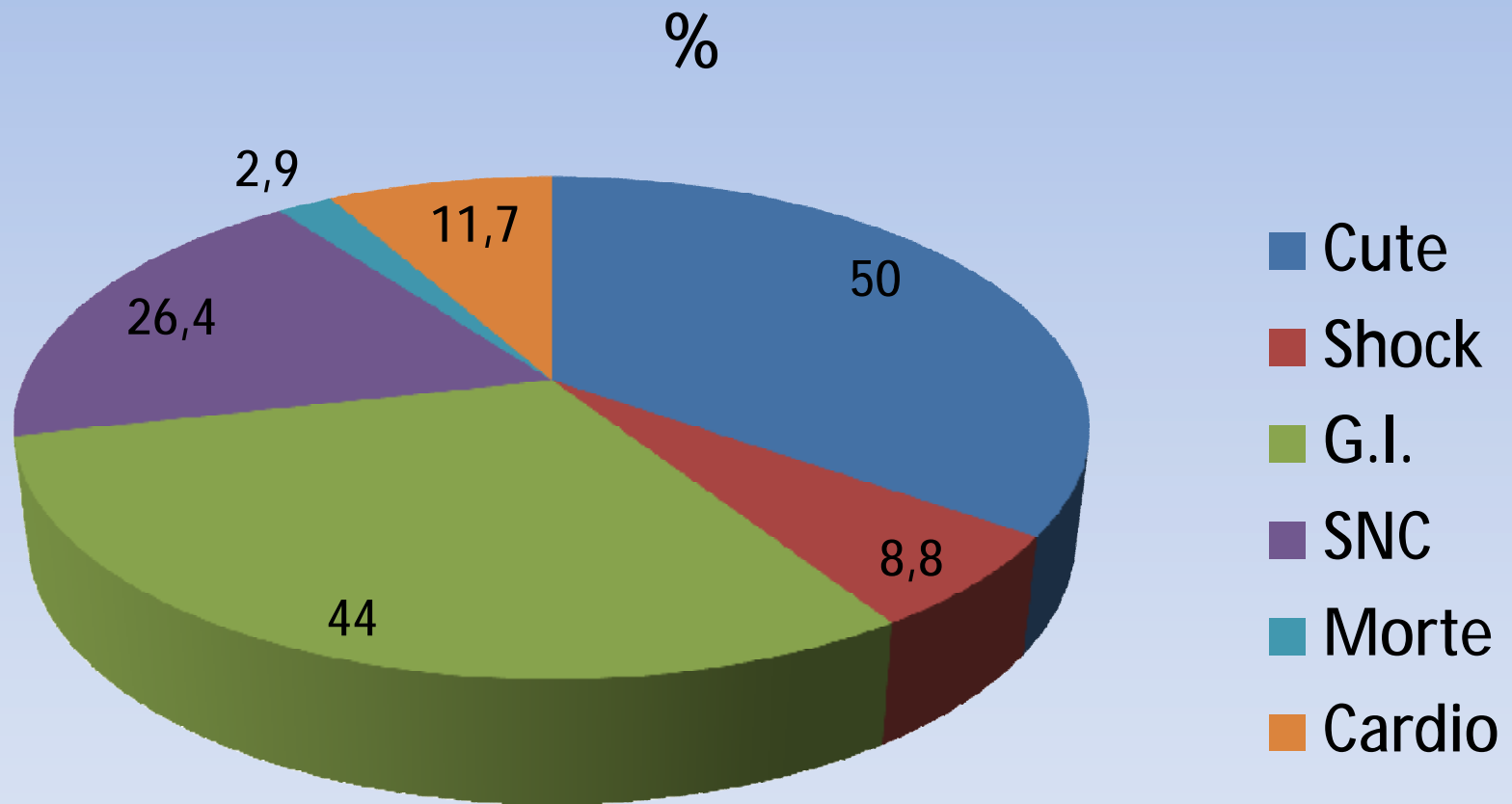
4. Tipologia di farmaco coinvolto

- Vaccino: 64%
- Antiinfiammatoria: 9%
- Antibatterica: 3%
- Antiparassitario: 3%
- Altro: 18%

- Off label: 3%

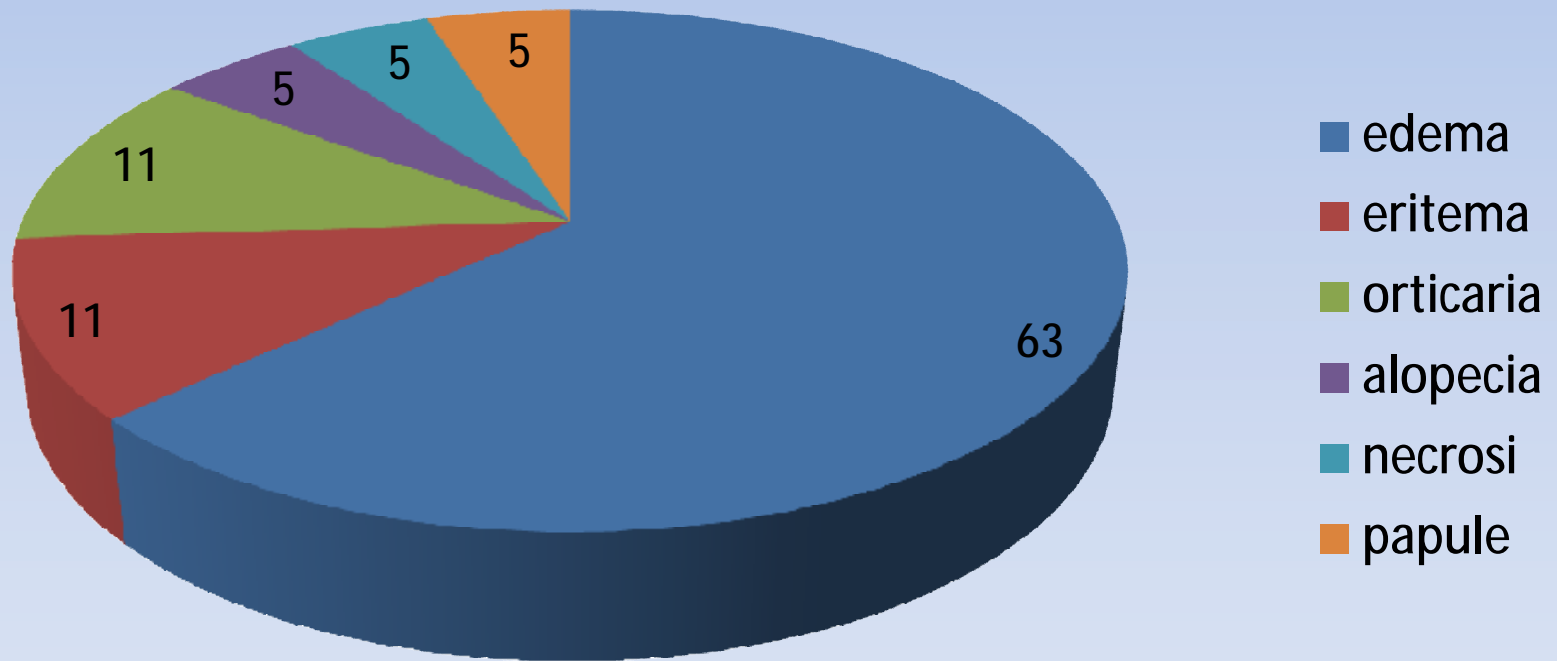


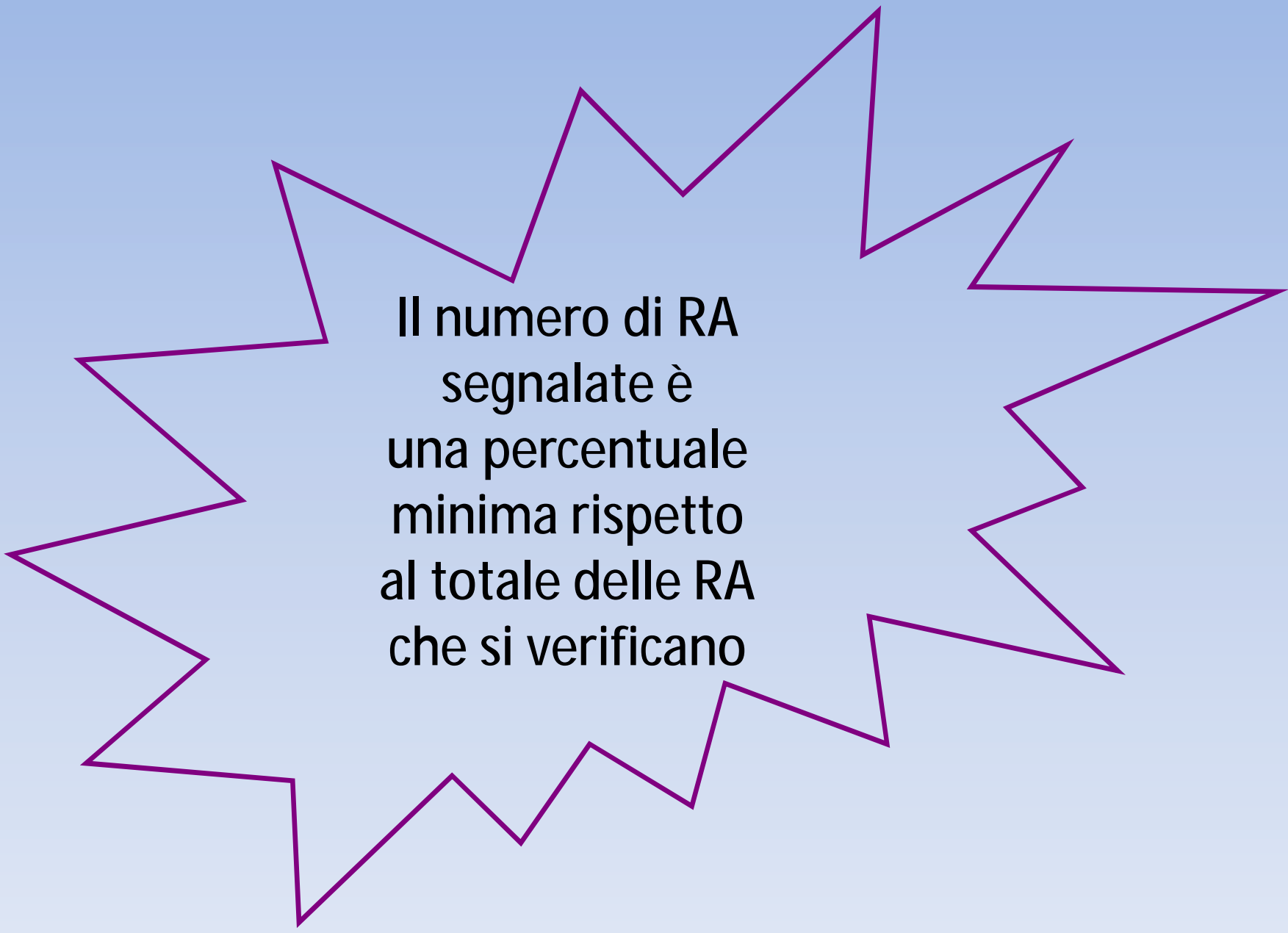
5. Apparati o organi coinvolti



Lesioni cutanee

%





**Il numero di RA
segnalate è
una percentuale
minima rispetto
al totale delle RA
che si verificano**



- In umana hanno stimato che viene segnalata una bassissima percentuale di RA gravi (1 su 4610)
- La percentuale si riduce ulteriormente nel caso di RA non gravi (1 su 24433)

N.B. Ricontrata anche una variabilità regionale (Veneto 170,9 per milione di abitanti; in Campania 0,9).

Quindi difficoltà di risultati attendibili da parte di un Sistema Nazionale.

“Sette peccati” di W. Inman

1. Erronea convinzione che vengano commercializzati solo farmaci 'sicuri'
2. Timore di essere coinvolti in cause legali
3. Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto
4. Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale
5. Ignoranza delle procedure per la segnalazione
6. Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati
7. Tendenza a procrastinare per disinteresse, mancanza di tempo etc.

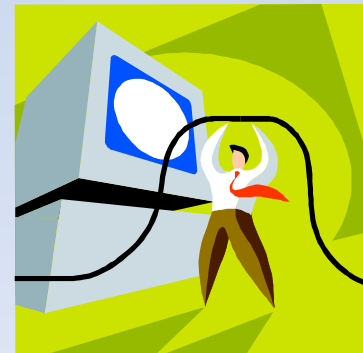


Cause di mancata segnalazione

Dipendenti dal Medico Veterinario	Indipendenti dal Medico Veterinario
Mancata identificazione di una RA	Mancanza di un Centro di riferimento
Incerta relazione tra farmaco e RA	Mancanza di informazioni su come segnalare
Reputata di scarsa rilevanza clinica	Mancanza di una scheda di segnalazione
RA già nota (riportata sul foglietto illustrativo)	
Mancanza di tempo	
Segnalazione per via orale	
Segnalazione SOLO alla ditta farmaceutica	

Conclusioni

- Fornire ai Medici Veterinari indicazioni dettagliate su come, cosa e quali farmaci segnalare
- Creare un sistema formativo per esplicitare le modalità di segnalazione
- Creare un rapporto stretto tra il Centro Regionale ed i Medici Veterinari
- Creare un sistema informatico per fornire dati di ritorno ai Medici Veterinari





GRAZIE

Info e contatti

*Facoltà di Medicina Veterinaria di Napoli, Dipartimento di Scienze
Cliniche Veterinarie Via F. Delpino 1, 80137*

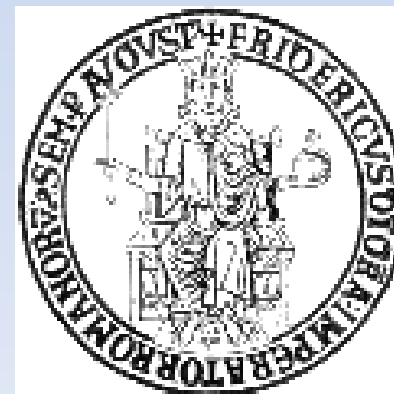
- *Professore Gaetano Oliva*
- *Dr.ssa Silvia Cappiello*
- *Dr. Antonio Carrella*

www.regione.campania.it

farmacovigilanza@unina.it

Tel: 0812536012 - 009

Fax: 0812536008



N.	Reazione Avversa	Vaccino	Terapia
1	Decesso	Pentavalente	Cortisone, atropina
2	Edema facciale	Pentavalente	NO
3	Shock, enterite emorragica, edema terza palpebra	Pentavalente	NO
4	Enterite emorragica, vomito	Pentavalente	NO
5	Shock, edema facciale, diarrea	Pentavalente	NO
6	Vomito	Trivalente	NO
7	Edema testa	Parvoviroso	Betametasone
8	Collasso, vomito, diarrea	Trivalente	Desametasone
9	Edema facciale, vomito	Parvoviroso	Cortisone
10	Depressione, vomito	Pentavalente	Desametasone
11	Paresi arti posteriori	Trivalente	NO
12	Paresi arti posteriori	Pentavalente	NO
13	Lesioni urticarioidi	Pentavalente	Desametasone
14	Lesioni urticarioidi, spasmo laringeo	Pentavalente	Betametasone
15	Edema facciale, dispnea, tachicardia	Eptavalente	Desametasone
16	Edema facciale, dispnea, tachicardia	Eptavalente	Desametasone
17	Depressione, vomito	Pentavalente	Desametasone
18	Collasso cardiocircolatorio	Tettravalente	Desametasone
19	Edema generalizzato	Pentavalente	NO
20	Edema testa, depressione	Eptavalente	Desametasone
21	Grave ottundimento del sensorio	Pentavalente	NO
21	Edema facciale, dispnea, tachicardia	Eptavalente	Desametasone