

## LINEE GUIDA NELLA VALUTAZIONE DEL CAUSALITY ASSESSMENT

La valutazione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e evento avverso è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, consentendo una valutazione sulla probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia. Tutti i sistemi nazionali di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci prevedono una valutazione del causality assessment.

I metodi per la valutazione del causality assessment sono molti e possono essere raggruppati in tre grossi gruppi:

- a) valutazione da esperti (singoli o in gruppi)
- b) algoritmi decisionali
- c) approcci probabilistici (Drug Safety 2008, 31 (1): 21-37).

Anche se al momento nessun metodo è universalmente riconosciuto come il migliore, la valutazione da parte di esperti ha il grosso problema della riproducibilità e della difficoltà organizzativa. Gli algoritmi decisionali cercano di rispondere al problema della riproducibilità mediante una serie di domande step-by-step che portano ad una classificazione standardizzata. Anche in questo caso però i numerosi algoritmi disponibili (più di 30) pur basandosi più o meno sugli stessi aspetti li valutano in maniera diversa portando a risultati anche molto diversi. Inoltre nessuno di questi algoritmi si è dimostrato nettamente superiore rispetto agli altri e tutti hanno comunque il problema della variabilità individuale nella loro applicazione. Essendo però il metodo più semplice, quello basato sugli algoritmi è il metodo più frequentemente utilizzato nei sistemi della segnalazione spontanea.

Gli algoritmi più diffusi sono quello di Naranjo e quello dell'OMS. Il sistema della segnalazione spontanea in Italia utilizza l'algoritmo di Naranjo per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS per le segnalazioni da vaccini.

L'**algoritmo di Naranjo** è in realtà una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte ad ogni singola domanda (Sì, No, Non so/Non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità ( $\geq 9$  molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile,  $< 1$  dubbia).

Come tutti gli algoritmi anche quello di Naranjo pone il problema della concordanza nell'applicazione. È necessario infatti che vi sia uniformità nell'interpretare il senso delle domande per arrivare a punteggi che siano riproducibili e confrontabili.

Una scheda di segnalazione riporta uno o più farmaci sospetti e uno o più eventi avversi (che possono essere sintomi o diagnosi). La valutazione del nesso di causalità andrebbe fatta sulle singole coppie farmaco evento. In realtà nei sistemi di farmacovigilanza viene di solito assegnato un giudizio di causalità alla segnalazione valutando il collegamento tra l'insieme dei farmaci indicati come sospetti e l'insieme degli eventi/diagnosi segnalate.

Nel caso in cui nelle risposte alle singole domande siano presenti punteggi diversi per i diversi farmaci sospetti va selezionato il punteggio più basso.

Vengono di seguito elencati per ogni domanda i criteri che debbono essere presi in considerazione nel dare le risposte

**Domanda 1.** *Are there previous conclusive reports on this reaction?* (Sì +1 No/Non so 0 punti)  
Se il senso della domanda appare chiaro, più difficile è definire esattamente cosa si intende per "conclusive reports". Una reazione avversa viene considerata "nota" quando viene riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di un qualsiasi farmaco contenente lo stesso principio attivo. Per questo motivo la domanda 1 va intesa come "La reazione è presente nel RCP del farmaco?"

**Domanda 2.** *Did the adverse event appear after the suspect drug was administered?* (Si +2 No -1 Non so 0 punti). La domanda va intesa come “Esiste una possibile correlazione temporale tra l’insorgenza della reazione e la somministrazione del farmaco sospetto?” Il tempo intercorso tra somministrazione e reazione deve essere plausibile per la reazione specifica, in caso contrario è possibile avere quindi una risposta negativa anche quando l’evento inizia dopo la somministrazione di un farmaco (ad esempio uno shock anafilattico che inizia quattro giorni dopo una somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto)

**Domanda 3.** *Did adverse event improve on drug discontinuation or on administration of specific antagonist?* (Si +1 No/Non so 0 punti) La domanda valuta le informazioni relative al dechallenge e va tradotta con “La reazione avversa è migliorata dopo la sospensione del farmaco sospetto o dopo la somministrazione di un antagonista specifico?”

**Domanda 4.** *Did the adverse event reappear when the drug was re-administered?* (Si +2 No -1 Non so 0 punti) La domanda valuta le informazioni relative al rechallenge e va tradotta con “La reazione è ricomparsa quando il farmaco è stato ri-somministrato?”.

**Domanda 5.** *Are there any alternative causes (other than the drug) that could have caused the reaction on their own?* (Si -1 No +2 Non so 0 punti). La traduzione letterale riporta “Esistono cause alternative (al farmaco) che possano aver causato la reazione?” I problemi nella risposta dipendono dalla valutazione in caso di più farmaci sospetti e/o in presenza di farmaci concomitanti. La domanda va intesa in questo modo “Esistono cause alternative al/ai farmaco/i sospetti che possano aver causato la reazione avversa?”. In accordo con questa traduzione la presenza di farmaci concomitanti che possano, essere stati causa della reazione, deve portare ad una risposta positiva alla domanda 5.

**Domanda 6.** *Did the reaction reappear when a placebo was given?* (Si -1 No +1 Non so 0 punti) “La reazione è ricomparsa alla somministrazione di un placebo?” La domanda è inapplicabile nell’ambito della segnalazione spontanea

**Domanda 7.** *Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco sospetto nell’organismo?”

**Domanda 8.** *Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “La gravità della reazione è stata dose-dipendente?”

**Domanda 9.** *Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “Il paziente aveva già presentato in passato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?”

**Domanda 10.** *Was the adverse event confirmed by any objective evidence?* (Si +1 No 0 Non so 0 punti) “La reazione avversa è confermata da elementi oggettivi?” Il punto importante per poter formulare una risposta sta nella definizione di “elementi oggettivi”. In una scheda di segnalazione possono essere riportati segni, sintomi o diagnosi (in alcuni casi le diagnosi sono riportate con la descrizione dei sintomi osservati). In ogni caso per poter rispondere positivamente alla domanda devono essere riportati o segni, o dati di laboratorio (es valori di transaminasi in casi di epatite) e/o valori strumentali (es. indicazione del valore pressorio in caso di ipertensione) e/o indagini strumentali (es. risonanza magnetica o ecografia). Nei casi in cui viene riportato solo il sintomo senza altra indicazione la risposta è no/non so qualunque sia la fonte.