

PHARMASEARCH-FARMACOVIGILANZA. AGGIORNAMENTO N. 1

Farmacosorveglianza
& farmacoeconomia

"Il principale scopo della segnalazione è quello di "imparare dall'esperienza" e condividere tale esperienza in modo che altri "possano evitare" che lo stesso evento indesiderato si manifesti" (Leape. Reporting of adverse events. N Engl J Med 2002;347:1633-8).

La banca dati Pharmasearch sulle reazioni avverse da farmaci (ADR) è nata il primo gennaio 2001.

Al momento è dunque ancora una piccola banca dati, incapace, a causa delle ridotte dimensioni, di fornire informazioni esaurienti e, soprattutto, sicure. Ciò nonostante, poiché uno dei compiti che si è proposta è quello di servire come strumento di riflessione e di educazione sull'operato del medico, a partire da questa nota, offriremo un'analisi dei dati in essa contenuti, ritornando su ciascun argomento appena ulteriori e più numerose informazioni ci permetteranno di farlo.

Saffi E. Giustini, Aurelio Sessa ed Achille P. Caputi

REAZIONI AVVERSE DA FANS NELLA BANCA DATI PHARMASEARCH (AGGIORNAMENTO SUI DATI PRESENTI AL 31.1.2003)

**Francesco Salvo, Gianluca Trifirò, Laura Galatti,
Paola Cutroneo, Saffi E. Giustini, Aurelio Sessa,
Achille P. Caputi**

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido salicilico utilizzato come FANS, sono state 111. Ai fini della presente analisi sono state escluse 4 segnalazioni poiché l'evento indesiderato non poteva dipendere dal farmaco, sia per il mancato effetto del *dechallenge* sia per la presenza, in alcuni casi, di altri fattori che potevano aver indotto la patologia attribuita al farmaco.

Pertanto la presente analisi è stata condotta su 107 schede di ADR da FANS che rappresentano il 17,28% di quelle pervenute (619) al 31.1.2003. Fra queste, 86 riportano un *dechallenge* positivo e 18 un *rechallenge* positivo (nuova somministrazione del FANS e nuova insorgenza dell'evento avverso precedente).

L'imputabilità delle 107 segnalazioni è stata analizzata con l'algoritmo di Naranjo ed ha identificato come "probabilmente causati dal farmaco sospettato" il 60,7% delle segnalazioni e come "possibili" il rimanente 39,3%. Le ADR insorte in 107 pazienti sono state attribuite a 17 diversi FANS. Nella Tabella I sono riportati i farmaci che hanno dato luogo ad almeno 3 segnalazioni.

Seguono con 2 segnalazioni di eventi non gravi l'aceclofenac e con 1 segnalazione, sempre di evento non grave, il naprossene, l'indometacina, l'oxaprozina, la glucosami-

na ed il meloxicam. Nella banca dati è inoltre presente una segnalazione di evento grave (aggravamento di retocolite ulcerosa) attribuito al flurbiprofen. Nelle 4 segnalazioni di sospetta ADR da acido acetilsalicilico, sempre utilizzato come antinfiammatorio e non come antiaggregante, in 3 casi il principio attivo era associato ad acido ascorbico ed in 1 era associato ad idrossido di magnesio ed alluminio glicinato.

Le segnalazioni di ADR da COXIB hanno rappresentato il 51,4% del totale delle segnalazioni indicando chiaramente come i partecipanti alla rete tendano a segnalare, come richiesto dal progetto, principalmente le ADR da nuovi farmaci.

Per quel che riguarda il sesso, fra i 107 pazienti cui è stata sospettata un'ADR, l'80,4% (86) è risultato rappresentato da donne (di cui il 51,2% in trattamento con COXIB e il 48,8% in trattamento con FANS tradizionali). Fra gli uomini (21), il 52,4% era in trattamento con COXIB.

L'età non è stata riportata in 3 casi. Nei pazienti (104) in cui l'età è stata specificata, il 46,2% ha un'età uguale o superiore a 65 anni, in particolare l'età media dei pazienti con ADR da COXIB risulta uguale a $61,9 \pm 15,0$ (media \pm SD) e quella da FANS tradizionali uguale a $59,7 \pm 16,4$ anni.

Le 107 segnalazioni da antinfiammatori riportano 177 ADRs (1,6 eventi per scheda) che si sono manifestati a carico di 13 organi/apparati (Tab. II). Di queste, 99 (55,9%) ADR sono state imputate all'uso dei COXIB.

Le reazioni avverse gravi hanno rappresentato il 10,7%

TABELLA I.
FANS con almeno 3 segnalazioni di ADRs (dal 1.1.2002 al 31.1.2003).

PRINCIPIO ATTIVO	N. SEGNALAZIONI	N. SEGNALAZIONI GRAVI	% GRAVI SUL TOTALE SEGNALAZIONI
Rofecoxib	31	1	3,2
Celecoxib	24	1	4,1
Nimesulide	15	2	13,3
Ketoprofene	6	3	50,0
Piroxicam	4	2	50,0
Acido acetilsalicilico	4	3	75,0
Diclofenac	3	3	100
Ibuprofene	3	0	0
Ketorolac	3	1	33,3
Paracetamolo	3	0	0
Paracetamolo + codeina	3	0	0
Totale	99	16	16,2

delle ADR segnalate (19 su 177 eventi) e sono riportate in Tabella III.

Uno dei 4 casi di emorragia gastrica è stato causato, in una donna di 56 anni dalla contemporanea somministrazione di ketoprofene ed ASA.

Solo due eventi gravi (un edema della glottide da celecoxib ed una melena da rofecoxib) sono stati causati dai

Coxib. Queste ADR gravi rappresentano pertanto il 10,5% (2 su 19) del totale di tutte le ADR gravi ed il 2,02% di tutte le ADR imputate (2 su 99) ai Coxib. Al contrario le ADR gravi da FANS non selettivi rappresentano l'89,5% (17 su 19) del totale di quelle gravi ed il 21,8 % di tutte le ADR agli stessi imputati (17 su 78). Poiché ai segnalatori è stato richiesto di segnalare tutti

TABELLA II
Organi ed apparati coinvolti nelle sospette ADR da FANS (dal 1.1.2002 al 31.1.2003).

ORGANI/APPARATI COINVOLTI NELLE ADR	NUMERO TOTALE	COXIB (% SU APPARATO)*	
		N	%
Gastrointestinale	38	22	57,9%
Cute ed annessi	33	16	48,5%
Condizioni generali	21	8	38,1%
Nervoso centrale e periferico	22	12	54,5%
Cardiovascolare	19	8	42,1%
Disturbi psichiatrici	16	13	81,3%
Urinario	12	10	83,3%
Respiratorio	6	3	50,0%
Muscolo-scheletrico	4	4	100,0%
Disturbi della visione	3	2	66,7%
Metabolismo e nutrizione	1	0	0,0%
Fegato e vie biliari	1	1	100,0%
Ematologici	1	0	0,0%
Totale	177	99	55,9%

* = In parentesi % di ADR da Coxib sul totale di segnalazioni a carico di ciascun apparato.

TABELLA III
Reazioni avverse gravi e principio attivo imputato.

ADR	PRINCIPIO ATTIVO
Emorragia GI (4)	Nimesulide, ketoprofene/ASA, ketorolac, rofecoxib
Insufficienza cardiaca (3)	Piroxicam (2), nimesulide
Broncospasmo (2)	Diclofenac, ketoprofene
Edema allergico (2)	ASA, ketoprofene
Edemi della laringe (2)	Celecoxib, diclofenac
Coma (1)	Nimesulide
Ulcera GI (1)	Diclofenac
Peggioramento di colite ulcerativa (1)	Flurbiprofene
Ipotensione (1)	ketoprofene
Morte (1)	Nimesulide
Shock anafilattico (1)	Acido acetilsalicilico + acido ascorbico

TABELLA IV
Eventi avversi nuovi.

ETA	SESSO	FARMACO SOSPETTATO	DOSE (MG/DIE)	DURATA (GG) DELLA TERAPIA	EVENTO NUOVO
48	F	Naproxene	225	4	Lingua nera
74	F	Nimesulide	200	6	Tremore
40	F	Paracetamolo	1500	2	Insomnia
48	M	Rofecoxib	25	10	Glossite
27	M	Rofecoxib	25	1	Ematuria

gli eventi gravi osservati, sia per i farmaci nuovi che non, questo dato potrebbe suggerire: a) una maggiore tollerabilità dei Coxib rispetto gli altri FANS; b) un miglior uso dei Coxib; c) una sottovalutazione del rischio dei FANS tradizionali.

Al fine di indagare il tempo di terapia intercorso fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza dell'evento avverso segnalato, sono state analizzate 161 delle 177 sospette

ADR segnalate. Infatti, per 16 ADR non era riportata la data d'inizio di somministrazione del farmaco e/o la data d'insorgenza della reazione. Gli eventi risultano insorti in media dopo 5,6 giorni di terapia con i FANS tradizionali e dopo 18,7 giorni di terapia con COXIB.

Gli eventi nuovi (non riportati ancora in letteratura) segnalati rappresentano il 2,8% (5 su 177) di tutti gli eventi e sono riportati in Tabella IV.