

PHARMASEARCH 2002: UN ANNO DI ATTIVITÀ

Farmaco
sorveglianza &
farmacoeconomia

SAFFI ETTORE GIUSTINI, AURELIO SESSA,
GIUSEPPINA FAVA, FRANCESCO SALVO,
GIOVANNI POLIMERI, ACHILLE CAPUTI,
ANTONIETTA MARTELLI

Pubblichiamo i dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) inviate dai Medici di Medicina Generale aderenti alla rete PharmaSearch, dal 1 gennaio al 31 dicembre 2002, data in cui il database di Pharmasearch ha raggiunto le 564 segnalazioni di sospette ADR. Poiché alcune segnalazioni includono più reazioni avverse per scheda, il database contiene 972 ADR (media per scheda = 1,7).

I MEDICI SEGNALATORI

Nel 2002 i medici segnalatori della rete Pharmasearch sono stati 124 sui 233 aderenti (53,2%, tasso di segnalazione 4,5). La Figura 1 illustra la provenienza geografica delle segnalazioni.

Dal Nord proviene il 61% delle segnalazioni, mentre il Sud si attesta al 14%.

La prima regione segnalatrice è la Lombardia con 101 segnalazioni. La prima regione del Sud Italia è stata la Puglia (33 segnalazioni).

Se consideriamo il tasso di segnalazione per regione (Tab. I), ovvero il numero di schede inviate in rapporto al numero dei segnalatori di ogni regione, si può osservare che i Medici di Medicina Generale toscani sono stati quelli con il più alto tasso di segnalazione (7 schede per singolo medico).

La Calabria è la prima regione del Sud Italia come tasso di segnalazione (5,7 schede per segnalatore).

LA COMPLETEZZA DELLA SEGNALAZIONE

Rileviamo che le schede completate in tutti i loro campi sono state 251 (44,5%). La Tabella II riporta per ciascuna voce la percentuale di "campo non completato" nella scheda inviata.

LE REAZIONI SEGNALATE

Delle 564 segnalazioni, 48 (8,5%) erano relative a reazioni avverse gravi, di cui:

- 33 hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- 9 hanno messo in pericolo di vita il paziente;
- 7 hanno causato invalidità grave o permanente;
- 1 ha avuto esito fatale;

TABELLA I
Tasso di segnalazione per regione.

REGIONE	SEGNALAZIONI	SEGNALATORI	TASSO
Toscana	49	7	7,0
Lazio	31	5	6,2
Calabria	17	3	5,7
Piemonte	51	9	5,7
Veneto	28	5	5,6
Marche	33	6	5,5
Emilia-Romagna	74	14	5,3
Liguria	63	12	5,3
Lombardia	102	21	4,9
Abruzzo	18	5	3,6
Sardegna	7	2	3,5
Campania	9	3	3,0
Sicilia	15	5	3,0
Friuli VG	27	10	2,7
Puglia	33	13	2,5
Umbria	7	4	1,8

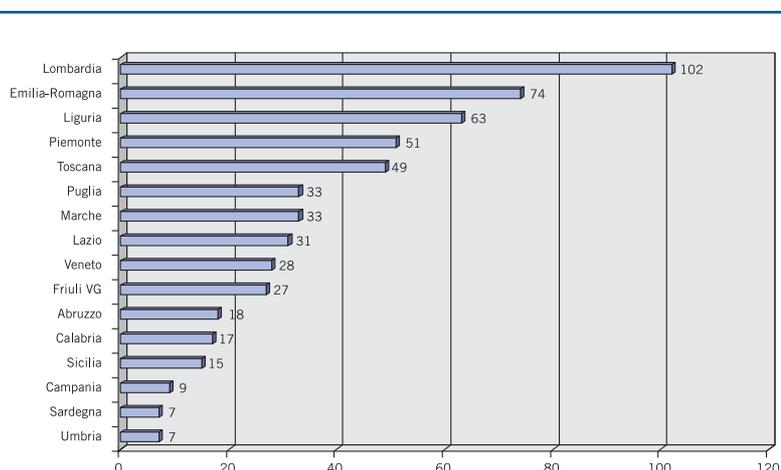


Figura 1
Provenienza regionale delle segnalazioni.

TABELLA II
Completezza dell'informazione richiesta dalla scheda (in percentuale i campi non completati).

CAMPI	N. SCHEDE	%
Origine etnica	145	25,7%
Miglioramento dopo dechallenge	105	18,6%
Esito	104	18,4%
Data fine somministrazione farmaco sospettato	86	15,2%
USL	79	14,0%
Rechallenge	70	12,4%
Data inizio somministrazione farmaco sospettato	36	6,4%
Dose	20	3,5%
Indicazione	17	3,0%
Età	12	2,1%
Via di somministrazione del farmaco sospettato	11	2,0%
Data insorgenza	9	1,6%
Sesso	8	1,4%
Iniziali del paziente	6	1,1%

(in due casi il medico ha segnalato contemporaneamente il pericolo di vita e l'ospedalizzazione del paziente). 72 delle reazioni segnalate erano "nuovi eventi", ossia ADR non descritte nel foglietto illustrativo del farmaco. 144 segnalazioni (25,5%) erano relative a farmaci nuovi.

Nelle 564 segnalazioni pervenute, 435 (77,1%) riportavano dechallenge positivo, 24 (4,2%) dechallenge negativo; 87 pazienti avevano riassunto il farmaco (rechallenge), di cui 81 con esito positivo, 2 negativo e 4 sconosciuto.

I FARMACI SOSPETTATI

224 il numero totale dei farmaci che hanno portato alle 564 segnalazioni. La Tabella III mette in evidenza come, tra i primi 10 farmaci maggiormente coinvolti nelle segnalazioni, 5 (rofecoxib, celecoxib, moxifloxacin, esomeprazolo e fluvastatina) rientrano nell'elenco dei farmaci indicati da Pharmasearch come "nuovi". Inoltre riporta alcuni eventi nuovi nonché gli eventi gravi segnalati. Questi dati sono in linea con uno degli obiettivi del progetto, cioè quello di stimolare la segnalazione di reazioni avverse dovute a farmaci di recente commercializzazione. Per quanto riguarda i due coxibs, per il rofecoxib buona parte delle segnalazioni pervenute, sono relative a reazioni avverse renali, tra cui ritenzione idrica, edemi declivi ed ematuria; mentre per il celecoxib buona parte delle segnalazioni sono relative a reazioni allergiche, tra cui orticaria, rash ed angioedemi. Nel caso delle statine, invece, una parte consistente delle ADR sono relative a mialgie (generalizzate o agli arti) ed aumento dei valori di creatin-fosfochinasi (CPK).

Nella Figura 2 i farmaci imputati, per categoria ATC di primo livello.

I farmaci dell'apparato cardiovascolare e quelli per l'apparato muscolo scheletrico (FANS) risultano coinvolti nel 46,1% degli eventi avversi segnalati.

GLI EVENTI AVVERSI INDIVIDUATI

Tra le reazioni più frequentemente osservate e riportate il prurito, la diarrea, le vertigini, le mialgie e la nausea. Reazioni avverse non gravi, ma ai Medici di Medicina Generale era stato richiesto di segnalare anche le reazioni avverse lievi, se il farmaco implicato era di recente commercializzazione. Va anche considerato che, come è già stato detto, per ogni scheda compilata spesso erano segnalate più reazioni avverse, per cui ad esempio il prurito poteva essere accompagnato da altri sintomi di iper-

TABELLA III
I primi 10 farmaci per numero imputati nelle segnalazioni e relative ADR gravi e nuove.

PRINCIPIO ATTIVO	N. SEGNALAZIONI (% SUL TOTALE)	N. ADR GRAVI	N. ADR NUOVE
Rofecoxib	30 (5,3)	1 (melena)	3 (glossite; fotosensibilità; ematuria)
Celecoxib	23 (4,1)	1 (edema della glottide)	0
Simvastatina	22 (3,9)	1 (trombocitopenia)	1 (sonnolenza)
Atorvastatina	20 (3,5)	1 (rottura muscolare)	2 (disgeusia; rottura muscolare)
Moxifloxacin	16 (2,8)	0	0
Esomeprazolo	15 (2,6)	0	0
Tramadol	14 (2,4)	1 (confusione mentale)	1 (dolore retrosternale)
Nimesulide	13 (2,3)	2 (insuff. cardiaca; coma)	1 (tremori)
Fluvastatina	10 (1,8)	0	2 (sonnolenza; difficoltà di concentrazione)
Ramipril	10 (1,8)	0	0
Ticlopidina	10 (1,8)	0	0

sensibilità da farmaco che potrebbero aver messo in pericolo la vita del paziente o indotto il medico a deciderne il ricovero. Tuttavia, anche negli altri casi, ovvero quelli di reazioni avverse ben note relative a farmaci “vecchi”, è comunque stata fornita una risposta al segnalatore, dal momento che scopo ultimo del progetto è quello di creare una “cultura della notificazione” presso i medici.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI IN RAPPORTO AD ETÀ E SESSO

La Tabella IV riporta le segnalazioni in funzione dell'età e del sesso dei pazienti. Quasi la metà dei pazienti aveva più di 65 anni. Questo dato, nonostante l'esiguo numero di schede, conferma l'aumentata suscettibilità degli anziani ad andare incontro a reazioni avverse da farmaci. Visto che i pediatri non partecipano al progetto, sono pervenute solo due schede che riguardavano pazienti al di sotto dei 14 anni. I pazienti pediatrici sono pertanto sottorappresentati all'interno del nostro database. I pazienti di sesso femminile che hanno manifestato un'ADR sono stati due terzi del totale in linea con i dati della letteratura.

POLITERAPIA E SEGNALAZIONI

Dei 564 pazienti che hanno manifestato una sospetta reazione avversa da farmaco, 360 (63,8%) erano in terapia con almeno un altro farmaco. La Tabella V riporta il numero di farmaci dei pazienti in politerapia e numero di pazienti coinvolti. Una conferma dell'aumentata incidenza di ADR in soggetti in politerapia.

ORGANI ED APPARATI COINVOLTI NELLE ADR

In Figura 3 l'elenco degli apparati maggiormente coinvolti nelle 972 reazioni avverse da farmaci segnalate (classificazione WHO-ART).

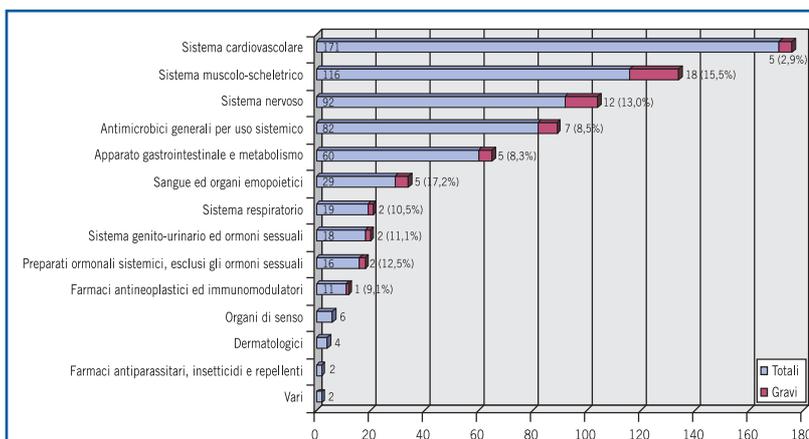


Figura 2
Farmaci implicati nelle segnalazioni (classificazione ATC) e relative reazioni gravi.

FARMACI IMPUTATI NELLE REAZIONI GRAVI

È importante notare (Tab. VI) come 7 delle 9 reazioni gravi a carico dell'apparato gastroenterico siano state indotte da FANS e come gli stessi FANS siano imputati in 3 delle 9 reazioni a carico dell'apparato cardiovascolare. Sempre i FANS sono la classe farmacologica maggiormente imputata nei disordini gravi generali dell'organi-

TABELLA V
Influenza della politerapia nelle ADR.

N. FARMACI	PAZIENTI	%
2	127	35,3
3	97	26,9
4	54	15,0
5	40	11,1
6	14	3,9
7	13	3,6
8	7	1,9
9	1	0,3
> 10	7	1,9
Totale	360	100

TABELLA IV
Età e sesso dei pazienti con eventi avversi.

FASCE DI ETÀ	FEMMINE	%	MASCHI	%	SCONOSCIUTO	%
≤ 14	1	0,3	1	0,6	0	0,0
15-44	78	20,2	28	16,6	1	12,5
45-64	127	32,8	54	32,0	1	12,5
≥ 65	177	45,7	82	48,5	2	25,0
Sconosciuta	4	1,0	4	2,4	4	50,0
Totale	387	100,0	169	100,0	8	100,0

NB. I nostri campioni sono indipendenti. Abbiamo considerato un'ipotesi nulla che asseriva che vi era un'eguale distribuzione di eventi avversi nei maschi e nelle femmine in base alle fasce d'età. Abbiamo applicato il test del χ^2 con 2 gradi di libertà il quale ha evidenziato come la differenza nella distribuzione delle ADR non sia statisticamente significativa ($P > 0,001$). Quindi nel nostro database non esistono differenze significative nella percentuale di donne ed uomini che manifestano ADR distinti per fasce d'età.

simo, tutti causati da ipersensibilità al farmaco (reazioni avverse di tipo B).

GRAVITÀ DELL'ADR

In Tabella VII le reazioni gravi in base alla *Critical Term List* dell'OMS, che tiene conto della gravità intrinseca della reazione a prescindere da ciò che i medici hanno indicato nella scheda. Questo metodo elimina, quando nella scheda viene riportata più di una reazione, la selezione delle ADR necessaria per capire quale di queste ha causato l'ospedalizzazione od ha messo in pericolo la vita del paziente. Inoltre comprende tutte quelle reazioni che seppur giudicabili gravi non hanno indotto il medico a compilare il campo 8 della scheda di segnalazione. Si nota che l'edema facciale è la prima reazione grave secondo questa classificazione, reazione che in nessun caso ha portato il medico a compilare il campo 8.

CONCLUSIONI

- La rete di farmacovigilanza si è dimostrata stabile nel tempo per numero di segnalatori e per numero di segnalazioni.
- Le schede hanno una buona percentuale di completezza, certamente migliorabile con una maggiore attenzione nella compilazione. Ci sembra particolarmente importante ricordare che l'origine etnica è importante,

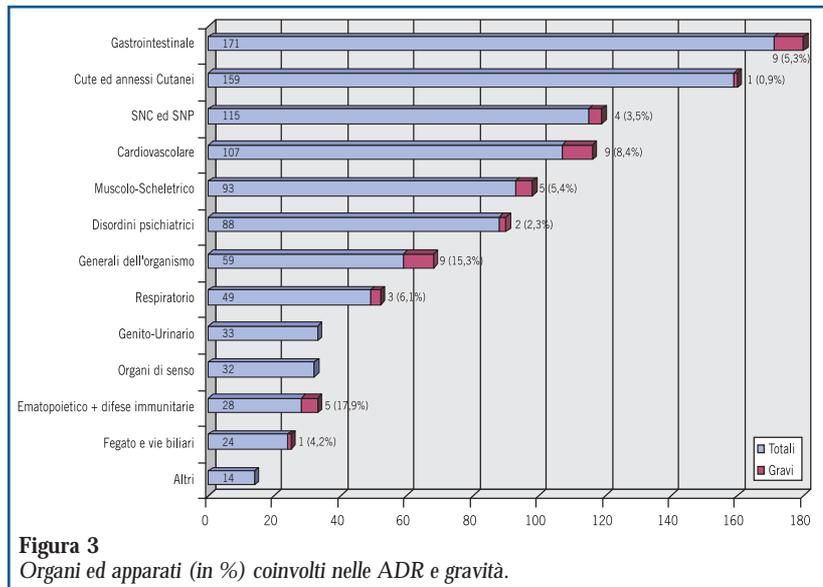


Figura 3
Organi ed apparati (in %) coinvolti nelle ADR e gravità.

- alla luce della progressiva multietnicità della nostra popolazione. Ai fini dell'imputabilità della reazione è inoltre importante segnalare l'esito della reazione (cosa che può essere segnalato al centro anche in una fase successiva). Particolare attenzione va inoltre posta alla data di insorgenza dell'evento avverso rispetto alla data di inizio della somministrazione del farmaco sospettato.
- Il numero di schede pervenute permette di affermare che la rete Pharmasearch rappresenta oggi circa il 4-7% di tutte le segnalazioni pervenute al Ministero della Salute. Il che tenuto conto del numero ridotto di segnalatori e della brevità dell'esperienza rappresenta certamente un motivo di orgoglio della SIMG.

TABELLA VI
ADR gravi e farmaci imputati.

ORGANI/APPARATI	ADR	FARMACO IMPUTATO
Gastroenterico (9)	Perforazione gastrica/duodenale con o senza melena (6)	Ketorolac; ASA Rofecoxib ASA + ketoprofene + metamizolo Enoxaparina sodica acido acetilsalicilico + magnesio idrossido + algeldrato + propionilcarnitina
	Ulcera peptica Peggioramento colite ulcerativa Vomito	Diclofenac Flurbiprofene venlafaxina
Cardiovascolare (9)	Insufficienza cardiaca congestizia (4), Fibrillazione atriale parossistica Ipotensione ortostatica, tachicardia Bradycardia, sincope Infarto miocardio Angina pectoris, edema	Amiodarone Nimesulide Piroxicam (2) Levotiroxina sodica, paroxetina Tioridazina Diltiazem, nitroglicerina Danazolo Ranitidina

(segue)

(continua)

Apparato emopoietico (5)	Trombocitopenia (2)	ASA + simvastatina + tamsulosina ASA
	Porpora (2)	Diclofenac Amoxicillina
	Pancitopenia	Azatioprina + sodio aurotiosolfato
Cute (1)	Mucosite, eritema	Cefuroxima + fenobarbital + ibuprofene
Fegato e vie biliari (1)	Epatite colestatica	Carbamazepina
Disordini psichiatrici (2)	Stato confusionale, agitazione psicomotoria	Fentanil, morfina cloridrato
	Stato confusionale	Tramadolo
SNC e SNP (4)	Convulsioni	Citalopram
	Coma (morte)	Nimesulide
	Amimia, alterazione della deambulazione, tremori	Clebopride
	Ischemia cerebrale	Atenololo
Generali dell'organismo (9)	Edema facciale, edema genitale, edema delle labbra	Ketoprofene
	Edema della glottide (3)	Fusafungina Celecoxib complesso vitaminico
	Edema della laringe Edema della faringe, iperpiressia, Shock anafilattico (2)	Diclofenac, lomefloxacin Sulfasalazina tiocolchicoside acido acetilsalicilico + acido ascorbico
	Edemi delle parti molli	ketoprofene
Muscolo-scheletrico (5)	Tendinite achillea	Levofloxacina
	Mialgia	Levofloxacina
	Mialgia, astenia, aumento CPK	Olanzapina
	Rottura muscolare Necrosi avascolare testa del femore	Atorvastatina Metilprednisolone
Respiratorio (3)	Dispnea	Ranitidina
	Asma acuto	Ketoprofene
	Broncospasmo (orticaria)	Diclofenac

- d) Assai frequentemente la formazione non produce "risultati" misurabili in termini di modifiche comportamentali su singoli Medici di Medicina Generale o su gruppi di Medici di Medicina Generale a distanza dall'evento.
- e) Lo "sviluppo professionale continuo" richiede una costante informazione (INFOSIMGx FV) e formazione personalizzata alle esigenze del singolo Medico di Medicina Generale e di gruppi di Medici di Medicina Generale.
- f) La Rete Pharmasearch nell'ambito del progetto nazionale SIMG x FV è un esempio di come da un corso d'aula sia possibile produrre risultati verificabili a distanza:
- corso di 35 Medici di Medicina Generale, 11 aderenti al Progetto a gennaio 2002, 233 Medici di Medicina Generale aderenti alla Rete; 109 Medici di Medicina Generale aderenti alla Rete hanno inviato segnalazioni;
 - altri corsi si sono svolti nel 2001 (Emilia, Liguria, Puglia) con richieste per corsi pervenute da Sicilia, Campania, Marche, Veneto, Liguria.

TABELLA VII
Le reazioni gravi sec. la *Critical Term List* (OMS).

ADR	NUMERO
Edema facciale	8
Melena	6
Trombocitopenia	4
Fotosensibilità	3
Epistassi	2
Eritema multiforme	2
Insufficienza cardiaca	2
Iperpiressia	2
Ematemesi	2
Discinesia	2
Shock anafilattico	2
Delirio	2
Convulsioni	2
Altre	24
Totale	63