

# FARMACOVIGILANZA news

## 14/15



### Editoriale

Questo numero è interamente dedicato alla presentazione dell'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Prima di tutto desideriamo esprimere il nostro apprezzamento e ringraziamento a tutti coloro che con le loro segnalazioni hanno contribuito a creare e ad alimentare la Rete Nazionale di Farmacovigilanza. La corposità dei dati ha richiesto un numero doppio e quindi l'unificazione dei numeri 14 e 15 di Farmacovigilanza-news.

L'analisi è centrata soprattutto sulle segnalazioni di reazioni avverse (ADRs) che si sono verificate nell'anno 2004, ma in diverse occasioni è stato effettuato anche un confronto con gli anni precedenti.

Le segnalazioni sono analizzate e commentate per tasso di segnalazione, fascia di età, distribuzione regionale, livello di gravità, tipologia di segnalatore, categorie terapeutiche (ATC) e tipologia di reazioni avverse.

I dati dimostrano ancora una ridotta attività di reporting, con un tasso di segnalazione per cento mila abitanti molto al di sotto del *gold standard* dell'OMS.

I risultati evidenziano la necessità di sensibilizzare ulteriormente gli operatori sanitari alla rilevazione delle sospette reazioni avverse da farmaci. Il solo sospetto infatti deve indurre ad effettuare la segnalazione e non è richiesto al segnalatore alcun procedimento di imputabilità per definire il grado di correlazione tra reazione e farmaco.

Una maggiore sensibilità alla segnalazione spontanea non può che portare a un uso sempre più appropriato e consapevole dei farmaci a vantaggio della salute pubblica.

Ci auguriamo che la lettura di questa analisi possa essere di interesse per gli addetti ai lavori e che la diffusione delle informazioni sulle reazioni avverse segnalate possa portare a un maggior coinvolgimento degli operatori sanitari e quindi ad un aumento della quantità e della qualità delle segnalazioni, requisiti fondamentali per consentire al sistema di individuare precocemente segnali d'allarme.

#### In questo numero:

2 Analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse anno 2004

- Premessa
- Obiettivi
- Analisi
- Conclusioni

15 Fans tradizionali e rischio cardiovascolare: nella rete nazionale di farmacovigilanza ci sono segnali di allarme?

# Analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse anno 2004

## Premessa

In questo rapporto è presentata un'analisi dei dati delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADRs) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Le schede di segnalazione sono state classificate in base alla data di insorgenza della ADRs e in questo rapporto sono analizzate quelle le cui ADRs sono insorte tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2004. In diverse occasioni è presentato anche il confronto con gli anni precedenti.

Le segnalazioni sono state incluse nell'analisi indipendentemente dalla valutazione della relazione di causalità tra farmaco e reazione segnalata.

Prima di procedere con l'esposizione dell'analisi è importante precisare che per necessità regolatorie di adeguamento agli standard internazionali, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, il Dizionario WHO-ART Dictionary e quello dell'ICD IX, per le operazioni di codifica delle reazioni avverse e delle indicazioni terapeutiche, sono stati sostituiti con il Dizionario della Terminologia Medica MedDRA. Tutte le segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state quindi ricodificate utilizzando MedDRA. Il lettore che volesse effettuare un confronto con altre precedenti analisi deve tener conto di questa modifica.

La codifica dei segni, sintomi e diagnosi delle ADRs è effettuata utilizzando i termini di livello inferiore (LLT) di MedDRA, mentre le elaborazioni per classe sistemico organica (SOC – Systemic Organic Classification) sono effettuate utilizzando i termini preferenziali (PT) dello stesso Dizionario.

I dati relativi ai consumi dei farmaci in Italia, utilizzati in questa analisi, sono quelli della Banca dati dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). Per i farmaci è stato utilizzato il sistema di classificazione per categorie terapeutiche (ATC – Anatomica Terapeutica Chimica).

## Obiettivi

Lo scopo di questa analisi è quello di condividere con gli operatori sanitari le informazioni raccolte attraverso le segnalazioni di sospette ADRs, con la speranza che questo possa essere un ulteriore stimolo a una più ampia partecipazione degli operatori stessi al sistema della segnalazione spontanea di ADRs.

Questa analisi è pubblicata anche per ringraziare tutti coloro che credono nella valenza scientifica della segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa e che con la loro attività di farmacovigilanza hanno contribuito alla raccolta di importanti informazioni di sicurezza sui farmaci.

## Analisi

### Caratteristiche generali delle segnalazioni

Le segnalazioni di sospette ADRs insorte nel 2004:

- sono state in totale 6.389, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 11 per 100.000 abitanti;
- sono pervenute da 309 strutture sanitarie periferiche comprendenti ASL, Aziende ospedaliere e IRCCS (le strutture abilitate all'uso della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono in totale 377);
- la percentuale di segnalazioni con ADRs gravi è stata pari al 32%;
- hanno coinvolto prevalentemente pazienti di sesso femminile. Il rapporto donne/uomini è risultato pari a 1,23;
- le ADRs sono state 10.458, con una media di 1,63 ADRs per scheda di segnalazione;

Il totale delle schede di segnalazione di ADRs contenute nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, aventi data di insorgenza della reazione avversa compresa tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2004, è 26.503.



TABELLA 1. NUMERO DI SEGNALAZIONI PER ANNO

Anno	N° Segnalazioni
2001	7.108
2002	7.028
2003	5.978
2004	6.389
<b>Totale</b>	<b>26.503</b>

## Tasso di segnalazione

Prendendo in considerazione il tasso di segnalazione, nel 2004 si registra un aumento del 7% rispetto all'anno precedente, caratterizzato da un calo del 15%, come descritto nel grafico 1.

Nel 2003 il calo delle segnalazioni era un fenomeno atteso, visto che con il D.Lgs. 95/2003 è stata ridefinita la tipologia delle reazioni da segnalare. Infatti, ad eccezione dei vaccini e dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, è venuto meno l'obbligo di segnalare le reazioni non gravi e/o attese che non aggiungono nulla al profilo di sicurezza di un farmaco da tempo commercializzato.

Nell'anno 2004 l'aumento del numero delle segnalazioni è stato fortemente influenzato da quelle dei vaccini, che aumentano del 113% rispetto al 2003, passando da 915 a 1.946. Il grafico 2 mostra l'andamento, in valore percentuale, delle segnalazioni da vaccini rispetto al totale, nei quattro anni di attività della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Il numero delle segnalazioni è in aumento soprattutto negli ultimi due anni. Questo è da attribuire, probabilmente, all'effetto del DM 12/12/2003 che ha unificato il flusso e il modello della scheda di segnalazione per farmaci e vaccini, facendo così chiarezza sul percorso che devono seguire le schede di sospetta ADRs da vaccini, ovvero dal segnalatore al Responsabile di Farmacovigilanza e successivamente alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Anche la campagna straordinaria di vaccinazione in esecuzione del Piano Nazionale di eradicazione del morbillo e della rosolia congenita, ha determinato una maggiore sensibilizzazione ed attenzione alle reazioni avverse a vaccini da parte degli operatori sanitari.

Rimane comunque il dubbio se l'aumento osservato corrisponda concretamente a un'aumentata segnalazione delle reazioni avverse da vaccini o dall'emergere di segnalazioni prima trasmesse attraverso altri canali. Infatti precedentemente alcune segnalazioni da vaccini venivano inviate solo alla Direzione della Prevenzione e non ai Responsabili di Farmacovigilanza.

GRAFICO 1. TASSO DI SEGNALAZIONE PER 100.000 ABITANTI (PERIODO 2001-2004)



GRAFICO 2. SEGNALAZIONI DA VACCINI: VALORE PERCENTUALE RISPETTO AL TOTALE (PERIODO 2001-2004)

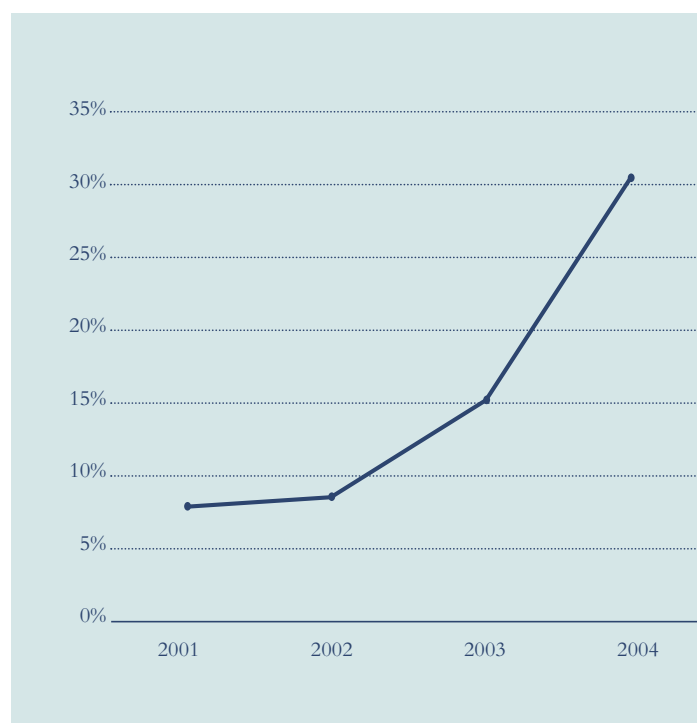


GRAFICO 3. TASSO DI SEGNALAZIONE PER 100.000 ABITANTI ESCLUSI IVACCINI (PERIODO 2001-2004)



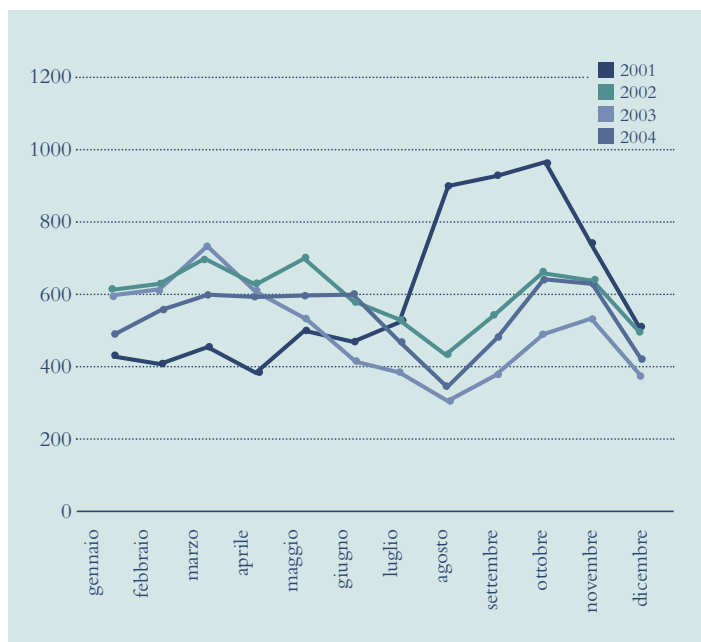
Se si escludono le segnalazioni da vaccini, il tasso di segnalazione si riduce progressivamente nei quattro anni presi in considerazione. Nel 2004 questa riduzione è pari al 15% rispetto al 2003 (Tabella 2).

Complessivamente le segnalazioni da vaccini costituiscono nel 2004 il 30% di tutte le segnalazioni. Questo dato è particolarmente preoccupante perché dimostra che l'under-reporting per i farmaci è ancora più alto.

### Distribuzione per mese

La distribuzione per mese delle segnalazioni è stata abbastanza omogenea nel corso dell'anno 2004. Nei mesi estivi si è osservato un calo del numero di segnalazioni. Questa situazione era comunque abbastanza prevedibile visto che lo stesso calo era stato registrato anche negli anni precedenti, 2001 escluso, perché caratterizzato dal caso "cerivastatina" scoppiato proprio nei mesi estivi (Grafico 4).

GRAFICO 4. DISTRIBUZIONE PER MESE DEL NUMERO DELLE SEGNALAZIONI (PERIODO 2001-2004)



### Distribuzione per fascia di età

In valore assoluto il maggior numero di segnalazioni dell'anno 2004 è concentrato nelle fasce di età tra 41-60 e 61-70 anni. Confrontandole con quelle degli anni precedenti, si nota un forte incremento delle segnalazioni in età pediatrica, che chiaramente è da ricondurre all'aumento delle segnalazioni da vaccini.

Si riducono le segnalazioni nelle quali non è indicata l'età del paziente perché nel 2004 la compilazione di questo campo è stata resa obbligatoria (Grafico 5).

Se si esclude la popolazione pediatrica, nella quale i tassi di segnalazione sono influenzati dall'obbligo di legge di segnalare qualsiasi tipo di reazione di ADRs a vaccini, anche se non grave ed attesa, si può notare che il tasso di segnalazione più elevato si verifica nei pazienti di età superiore ad 80 anni (Grafico 6).

Le segnalazioni di ADRs negli anziani non solo sono più frequenti rispetto alle altre fasce di età, ma percentualmente contengono una quota di reazioni gravi che supera il 50% a fronte di un valore medio per la popolazione in generale pari al 32% (Grafico 7).

TABELLA 2. VARIAZIONE PERCENTUALE DEI TASSI DI SEGNALAZIONE

	Farmaci + Vaccini	Farmaci - Vaccini
$\Delta$ % del Tasso di segnalazione 2003-2002	-15%	-21%
$\Delta$ % del Tasso di segnalazione 2004-2003	7%	-15%



GRAFICO 5. VARIAZIONE PERCENTUALE DELLE SEGNALAZIONI PER FASCE DI ETÀ (PERIODO 2001-2004)

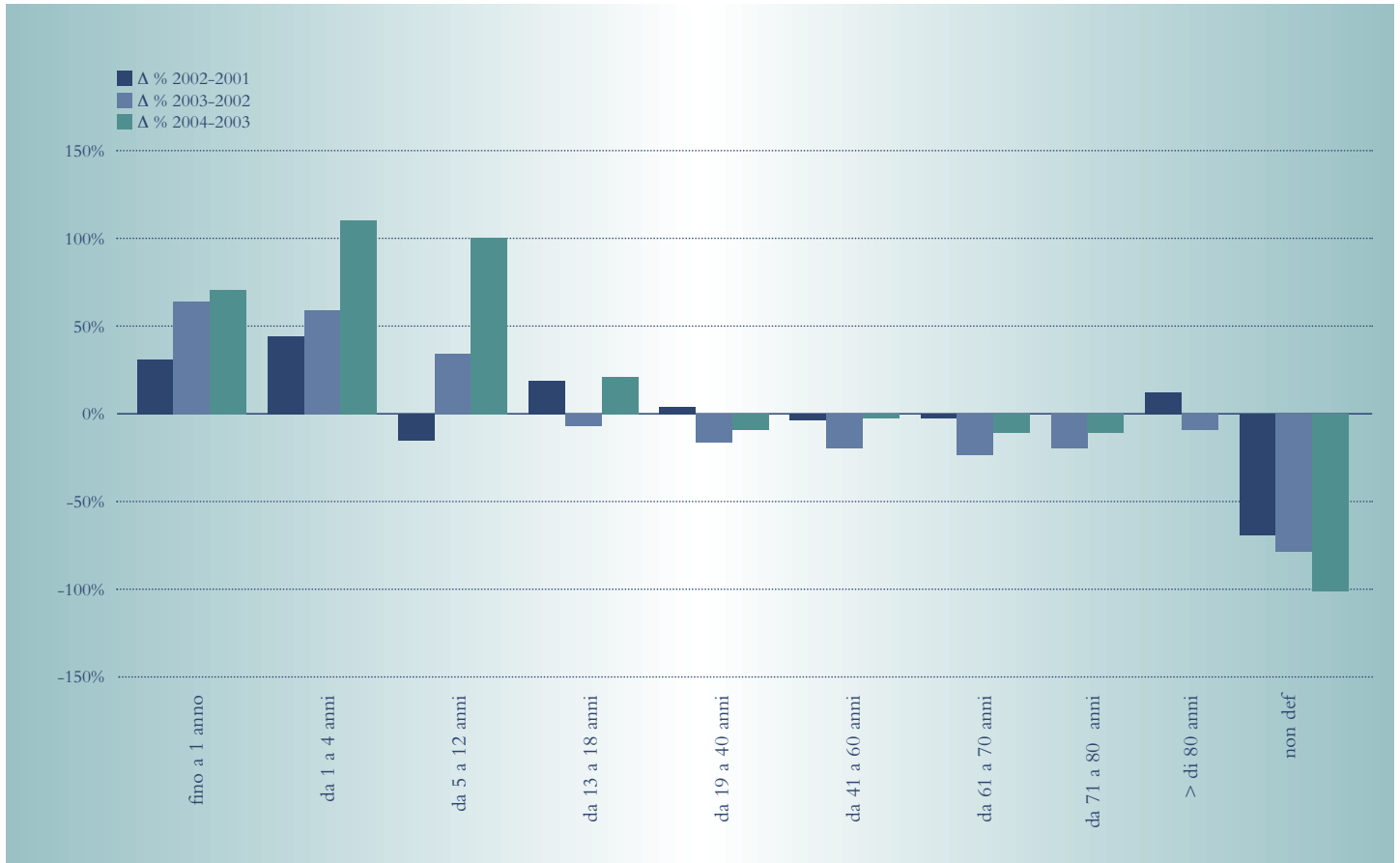


GRAFICO 6. TASSO DI SEGNALAZIONI PER FASCIA DI ETÀ (ANNO 2004)

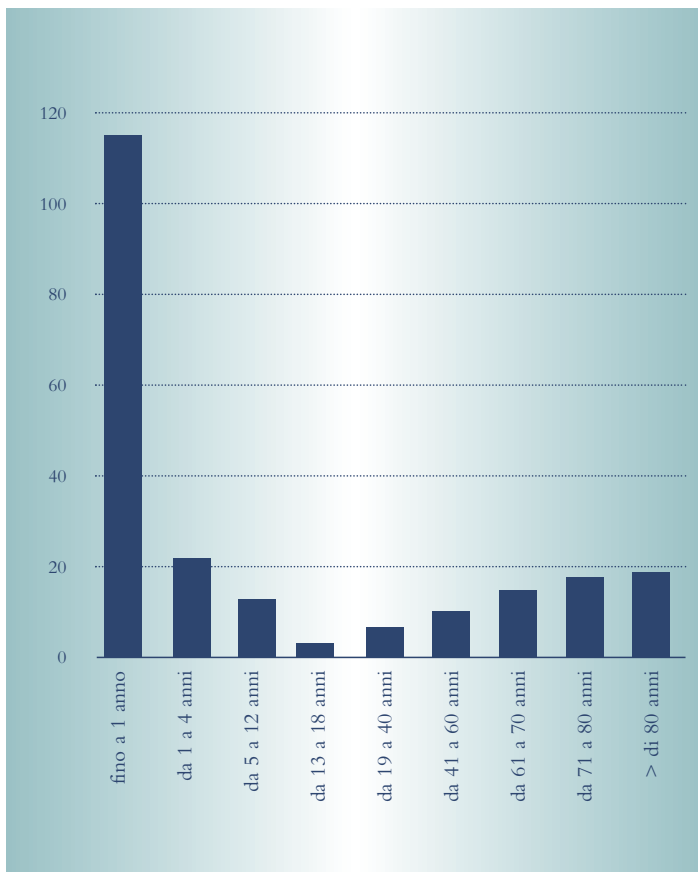
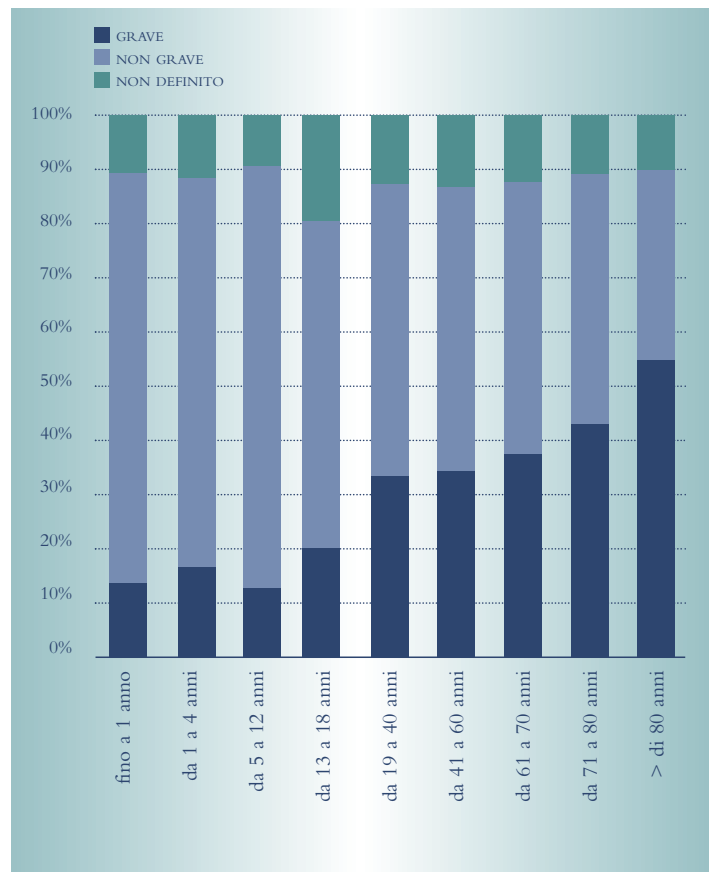


GRAFICO 7. SEGNALAZIONI PER GRAVITÀ E FASCIA DI ETÀ (ANNO 2004)



Caratteristica di questa fascia di età è inoltre il fatto che in poco meno del 30% delle segnalazioni la reazione è dovuta ad un solo farmaco sospetto.

Nel 70% dei casi infatti abbiamo la presenza di più farmaci sospetti e/o concomitanti con situazioni variabili da 2 a 10 farmaci.

Il tasso più elevato e la maggiore percentuale di reazioni gravi nella fascia di età più avanzata è dovuta al fatto che nel paziente anziano esistono diversi fattori "aggravanti" che concorrono alla generazione di reazioni avverse. La presenza di ridotte funzionalità d'organo, in particolare epatica e renale, determinano una riduzione dei meccanismi di eliminazione dei farmaci, ma anche il decadimento delle funzioni cognitive può intervenire negativamente su un trattamento farmacologico con aumento della possibilità di errori ad esempio nella posologia o nella frequenza.

La presenza di pluripatologie induce il ricorso contemporaneo a più trattamenti terapeutici, incrementando la possibilità di insorgenza di reazioni avverse da interazione farmacologica.

Inoltre, va tenuto presente che difficilmente i farmaci autorizzati sono stati oggetto di sperimentazione clinica negli anziani, anzi spesso l'età avanzata è un fattore di esclusione dai trial.

Ne consegue che nella pratica clinica, molto spesso, negli

anziani vengono utilizzate più specialità medicinali contemporaneamente con scarse informazioni di safety.

## Distribuzione regionale

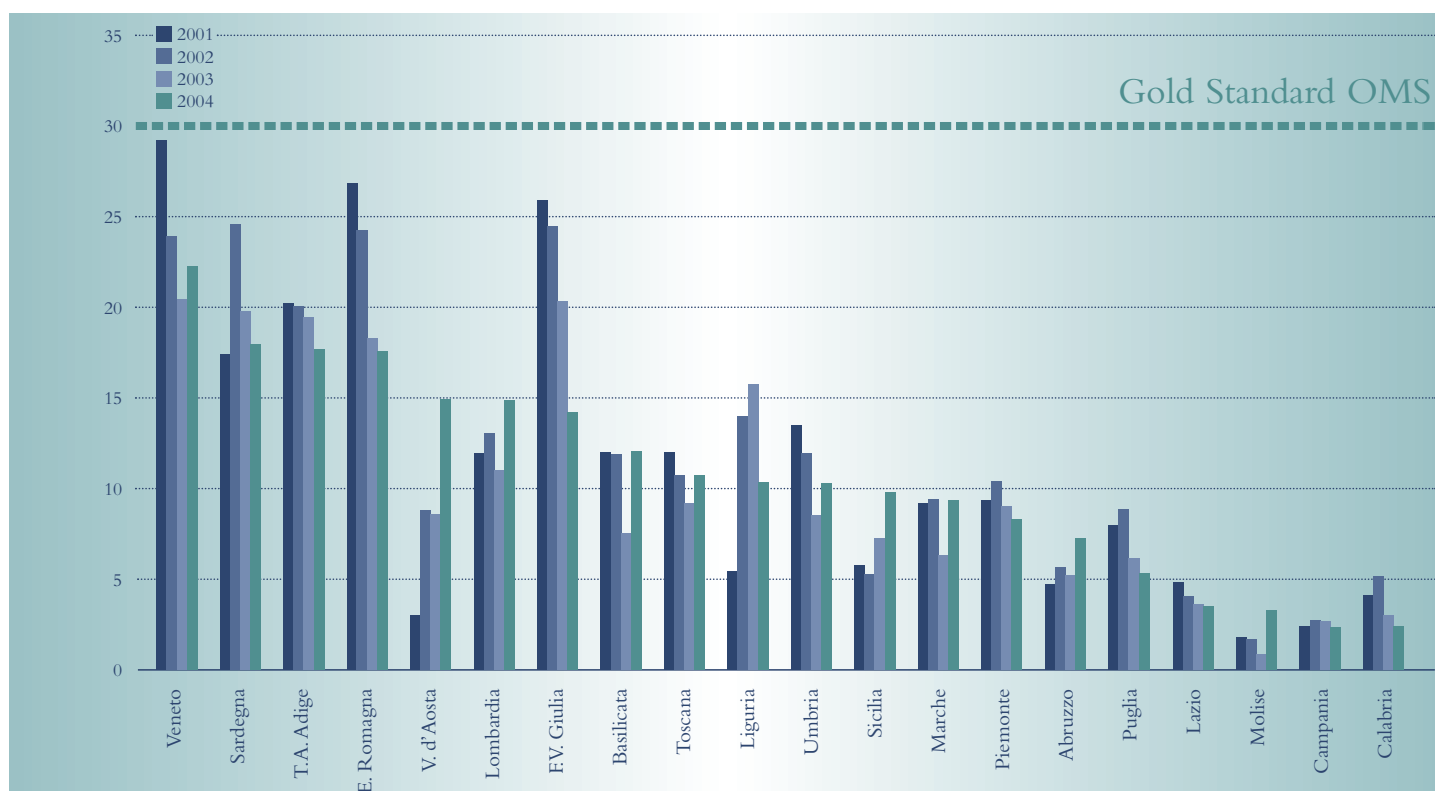
L'Organizzazione Mondiale della Sanità considera un sistema di farmacovigilanza sufficientemente sensibile a identificare rapidamente reazioni inattese e gravi da farmaci, se il tasso di segnalazione è pari a 30 per 100.000 abitanti (*gold standard* OMS).

Nell'anno 2004 nessuna delle regioni italiane si è avvicinato al "gold standard" dell'OMS (Grafico 8). La distribuzione dei tassi di segnalazione per regione presenta un'ampia variabilità regionale: da un tasso minimo di 2,72 in Calabria ad uno massimo di 22,50 nel Veneto.

Confrontando i valori dei tassi di segnalazione del 2004 con quelli dell'anno precedente si osserva che le regioni in cui si registra un aumento sono poco meno della metà: Abruzzo, Basilicata, Lombardia, Marche, Molise, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle D'Aosta e Veneto.

Il calo del tasso di segnalazione è, invece, particolarmente evidente in Liguria (-35%) e nel Friuli Venezia Giulia (-30%). Il confronto con i quattro anni, mostra che in Sicilia e Abruzzo si conferma l'incremento degli anni precedenti, mentre in Emilia Romagna e Friuli Venezia Giulia, che

GRAFICO 8. DISTRIBUZIONE PER REGIONE DEL TASSO DI SEGNALAZIONE PER 100.000 ABITANTI (PERIODO 2001-2004)



nel 2001 rappresentavano le regioni con i più alti valori di tasso di segnalazione, c'è una situazione in controtendenza, ovvero un continuo calo negli anni.

Nel 2004 la regione con il maggior numero di segnalazioni, in valore assoluto, è la Lombardia dove, rispetto al-

l'anno precedente, si registra un aumento del 35%. Questa variabilità regionale non è giustificata né da diversi livelli di consumo farmaceutico né da differenze di composizione per età e sesso visto che il confronto fra Regioni è stato fatto utilizzando il sistema dei "pesi" (Tabella 3).

TABELLA 3. DISTRIBUZIONE PER REGIONE DELLE SEGNALAZIONI E DEI CONSUMI FARMACEUTICI (PERIODO 2001-2004)

	N° segnalazione				Tasso				Consumi farmaceutici (DDD/1000ab/die)			
	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
<b>Veneto</b>	1.359	1.121	958	1.038	29,45	24,30	20,76	22,50	907,2	923,1	959,0	989,8
<b>Sardegna</b>	276	386	315	282	17,61	24,64	20,10	18,00	945,7	942,5	1030,8	1076,7
<b>T. A. Adige</b>	188	185	181	165	20,43	20,10	19,67	17,93	933,2	954,2	1000,4	1029,8
<b>E. Romagna</b>	1.183	1.078	810	780	26,95	24,56	18,45	17,77	955,2	989,4	1033,0	1065,9
<b>V. D'Aosta</b>	4	11	9	19	3,22	8,86	7,25	15,30	873,1	920,4	991,9	1015,2
<b>Lombardia</b>	1.166	1.235	1.043	1.407	12,60	13,35	11,27	15,21	909,9	940,5	950,3	983,3
<b>F.V. Giulia</b>	334	313	263	184	26,03	24,39	20,50	14,34	877,7	896,1	941,3	980,4
<b>Basilicata</b>	70	70	46	72	11,92	11,92	7,83	12,26	755,0	809,6	879,9	914,4
<b>Toscana</b>	473	426	357	420	12,24	11,02	9,24	10,87	790,6	802,5	854,8	874,0
<b>Liguria</b>	102	263	291	190	5,59	14,42	15,95	10,42	993,6	984,0	1068,2	1108,9
<b>Umbria</b>	124	109	81	95	13,51	11,88	8,83	10,35	902,7	908,8	965,3	996,2
<b>Sicilia</b>	280	265	355	480	5,89	5,58	7,47	10,10	972,6	976,1	1019,2	1094,4
<b>Marche</b>	147	154	105	153	9,24	9,68	6,60	9,61	880,7	903,8	926,7	963,9
<b>Piemonte</b>	432	488	422	391	9,49	10,72	9,27	8,59	878,1	879,5	928,7	960,8
<b>Abruzzo</b>	64	78	75	98	4,85	5,90	5,68	7,42	916,4	937,5	976,2	990,8
<b>Puglia</b>	307	345	246	217	8,11	9,11	6,50	5,73	881,0	880,2	927,9	982,2
<b>Lazio</b>	268	223	196	191	5,20	4,32	3,80	3,70	1.024,6	1.028,4	1.119,5	1.196,4
<b>Molise</b>	6	6	4	12	1,80	1,80	1,20	3,60	745,5	771,0	828,6	873,4
<b>Campania</b>	133	155	154	143	2,59	3,02	3,00	2,78	921,5	946,5	1.004,8	1.050,2
<b>Calabria</b>	84	102	63	52	4,39	5,33	3,29	2,72	860,3	884,0	936,6	972,1
<b>Non Definito</b>	108	15	4									
<b>Totale</b>	<b>7.108</b>	<b>7.028</b>	<b>5.978</b>	<b>6.389</b>	<b>12,28</b>	<b>12,14</b>	<b>10,33</b>	<b>11,04</b>	<b>922,90</b>	<b>938,88</b>	<b>985,60</b>	<b>1.028,26</b>

## Qualità delle segnalazioni e livello di gravità

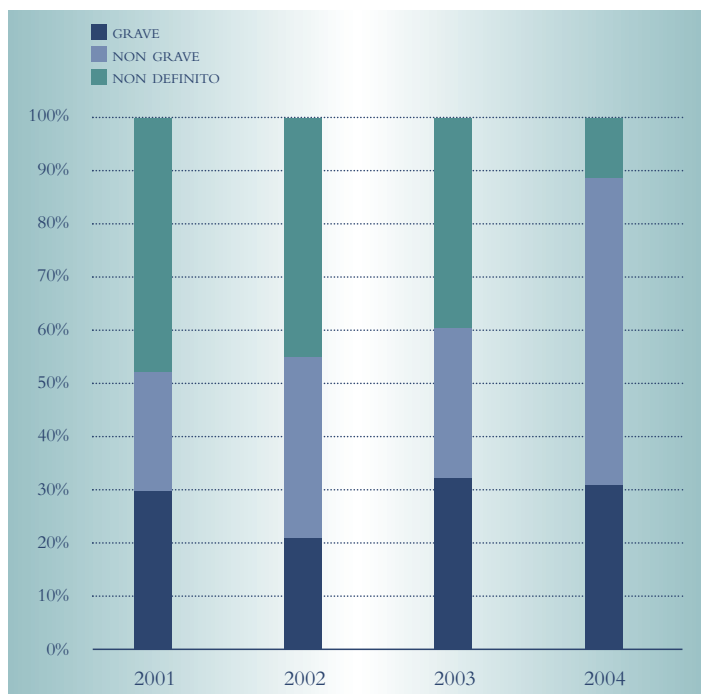
Accanto all'insoddisfacente dato quantitativo, va comunque segnalato un parziale miglioramento qualitativo dell'attività di reporting testimoniato dal riscontro di un più appropriato utilizzo di alcuni criteri, come ad esempio la gravità e una maggiore completezza delle informazioni sui casi segnalati.

Se nel 2001 la gravità non era definita in quasi il 50% delle segnalazioni, nel 2004 questo tipo di schede corrisponde al 12% (Grafico 9). Questo miglioramento parziale, è probabilmente da attribuire in parte all'acquisizione di conoscenza ed esperienza degli operatori ed in parte all'introduzione di ulteriori vincoli apportati alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Nel 2004 il 57% delle segnalazioni è stato considerato dai segnalatori come non grave e il 32% come grave.

Considerando che l'OMS stabilisce che un sistema di Farmacovigilanza è efficace se il 30% delle segnalazioni riguarda ADRs gravi, questo dato sarebbe confortante se fosse accompagnato anche da una adeguata numerosità di casi.

GRAFICO 9. SEGNALAZIONI PER GRAVITÀ (PERIODO 2001-2004)



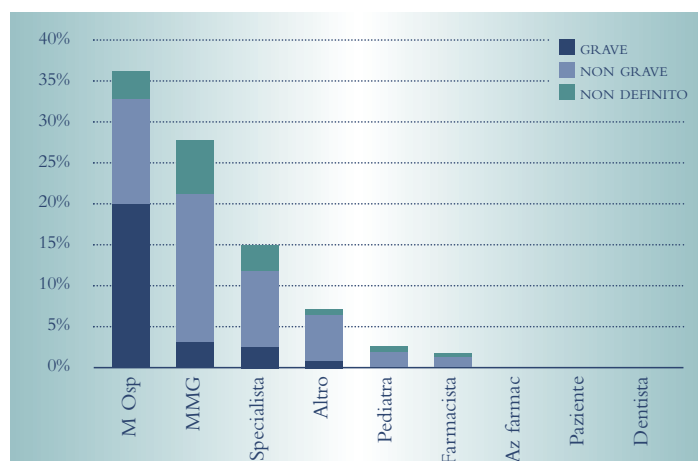
## Provenienza delle segnalazioni

In relazione alla fonte, le segnalazioni provengono in larghissima parte da medici ospedalieri e territoriali: il 37,3% di segnalazioni è pervenuto da fonte ospedaliera, il 29% da medici di medicina generale (MMG), il 16% da specialisti, il 4,7% da pediatri di libera scelta e il 9% da "altro", ovvero da segnalatori che non si sono identificati

con nessuna delle voci presenti nella scheda di segnalazione (medico generico, ospedaliero, specialista, pediatra, farmacista), quindi per esempio da medici vaccinatori dei distretti sanitari, medici militari, medici dei servizi di guardia medica, etc. Rimangono numericamente basse le segnalazioni pervenute da altre fonti quali farmacista, dentista, pazienti ed aziende farmaceutiche.

La maggior parte delle segnalazioni provenienti da fonte ospedaliera risulta grave, a differenza di quelle provenienti dalle altre fonti, in cui prevale la quota di segnalazioni di ADRs non gravi (Grafico 10).

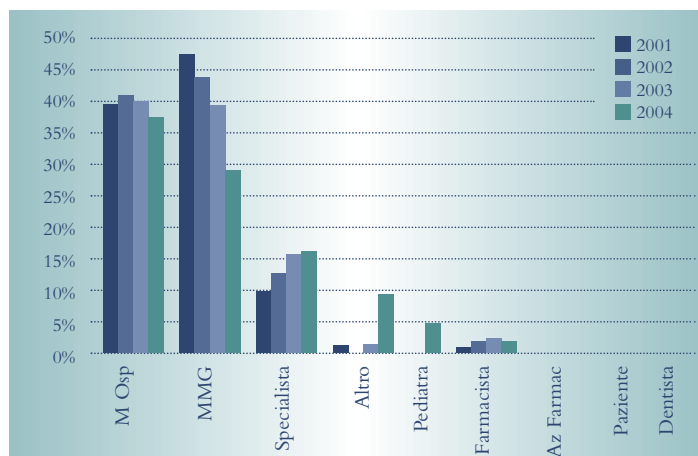
GRAFICO 10. SEGNALAZIONI PER FONTE E GRAVITÀ (ANNO 2004)



Questa situazione è comunque abbastanza prevedibile visto che per definizione una ADRs grave molto spesso richiede l'ospedalizzazione.

Confrontando i dati dei quattro anni di attività della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, si osserva che dal 2001 al 2004 il valore percentuale delle segnalazioni di provenienza da fonte ospedaliera è rimasto stazionario, mentre si è ridotto quello delle segnalazioni provenienti dai medici di medicina generale ed è aumentato quello delle segnalazioni di provenienza da altre fonti quali specialisti, distretti sanitari, pediatri, farmacisti, etc. (Grafico 11).

GRAFICO 11. SEGNALAZIONI PER FONTE (PERIODO 2001-2004)



## Segnalazioni per categorie terapeutiche (ATC)

Nell'analisi per categorie terapeutiche sono stati inclusi tutti i farmaci considerati come "sospetti" nell'ambito di una segnalazione.

Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i farmaci antimicrobici per uso sistemico (J – 44%), quelli del sistema muscolo-scheletrico (M – 11%), del sistema cardiovascolare (C – 9%) e del sistema nervoso (N – 9%).

Il 77% delle segnalazioni appartenenti alla categoria J sono relative ai vaccini (Grafico 12).

Nel grafico 13 è rappresentata la variazione percentuale delle segnalazioni suddivise per categoria ATC, dal 2001 al 2004. Nel 2004 il maggiore incremento delle segnalazioni si osserva per i farmaci appartenenti alla J e in parte alla M. In valore assoluto gli incrementi delle segnalazioni appartenenti alle categorie terapeutiche B, R, D e H sono minimi. Per tutte le altre categorie terapeutiche le segnalazioni si riducono e questo rispecchia la riduzione del 15% del tasso di segnalazione per tutti i farmaci vaccini esclusi.

GRAFICO 12. SEGNALAZIONI PER CATEGORIE TERAPEUTICHE (PERIODO 2001-2004)

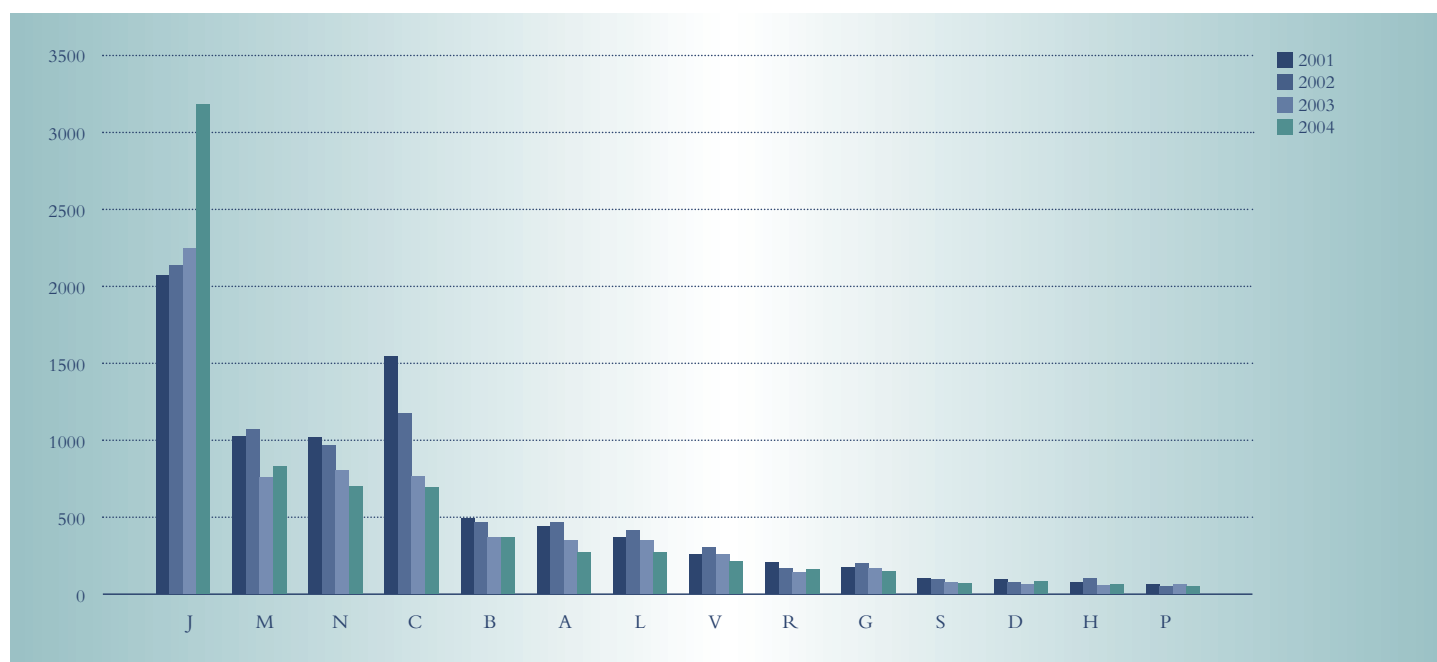
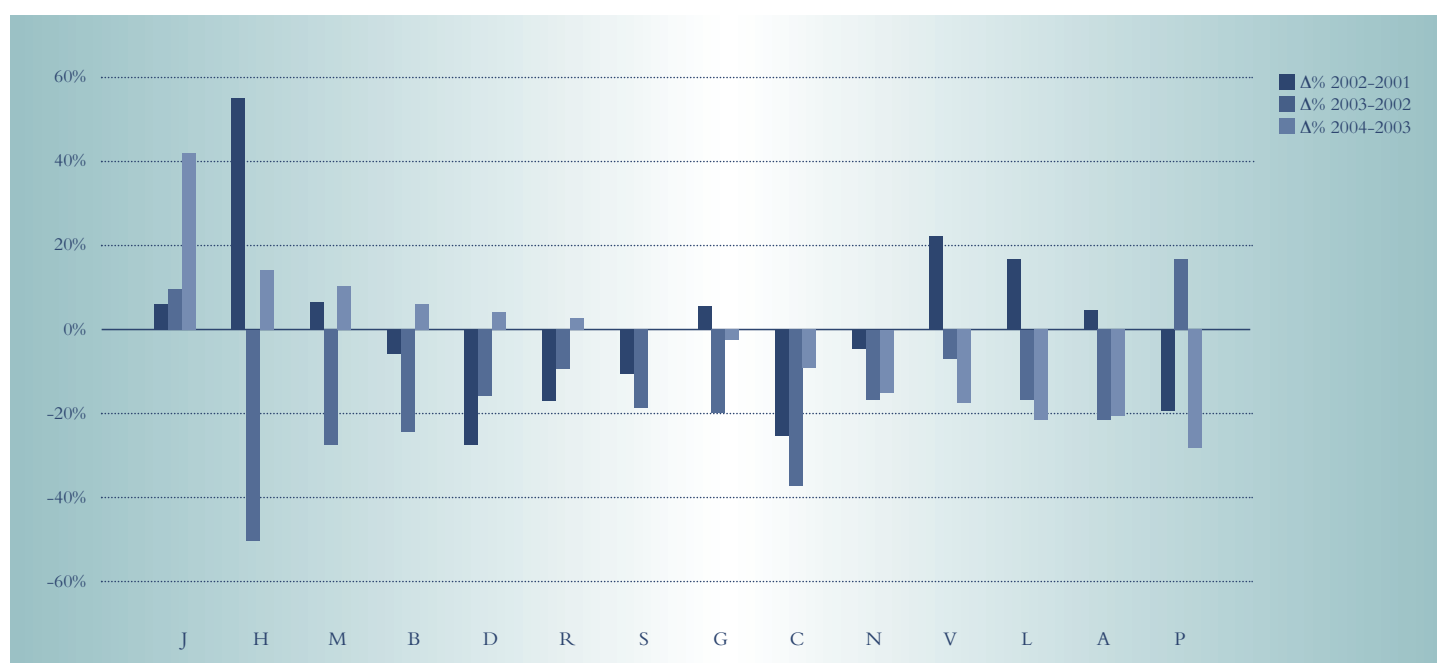


GRAFICO 13. VARIAZIONE PERCENTUALE DELLE SEGNALAZIONI PER CATEGORIA TERAPEUTICA (PERIODO 2001-2004)



Nel grafico 14 sono riportate, per ogni singola categoria terapeutica, le proporzioni di ADRs gravi, non gravi e con gravità non definita, delle segnalazioni dell'anno 2004.

Le categorie ATC con maggiore percentuale di ADRs gravi sono quelle dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (L – 64%), dei farmaci del sangue ed organi immunopoietici (B – 60%) e dei preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali (H – 50%).

Per quanto riguarda i farmaci antimicrobici per uso sistemico (J), per i quali si registra il maggior numero di

segnalazioni, il 65% di esse è relativo a ADRs non gravi, il 24% a ADRs gravi e per l'11% non è stato specificato il livello di gravità.

Nei grafici 15 e 16 sono riportati i primi 20 principi attivi, vaccini esclusi, con il più elevato numero di segnalazioni di ADRs insorte nel 2004. Per ogni principio attivo è indicata la proporzione di segnalazioni con ADRs gravi, non gravi e con gravità non definita.

La ticlopidina e il ceftriaxone hanno la percentuale più elevata di ADRs gravi, circa il 70%.

GRAFICO 14. SEGNALAZIONI PER CATEGORIA TERAPEUTICA: LIVELLI DI GRAVITÀ (ANNO 2004)

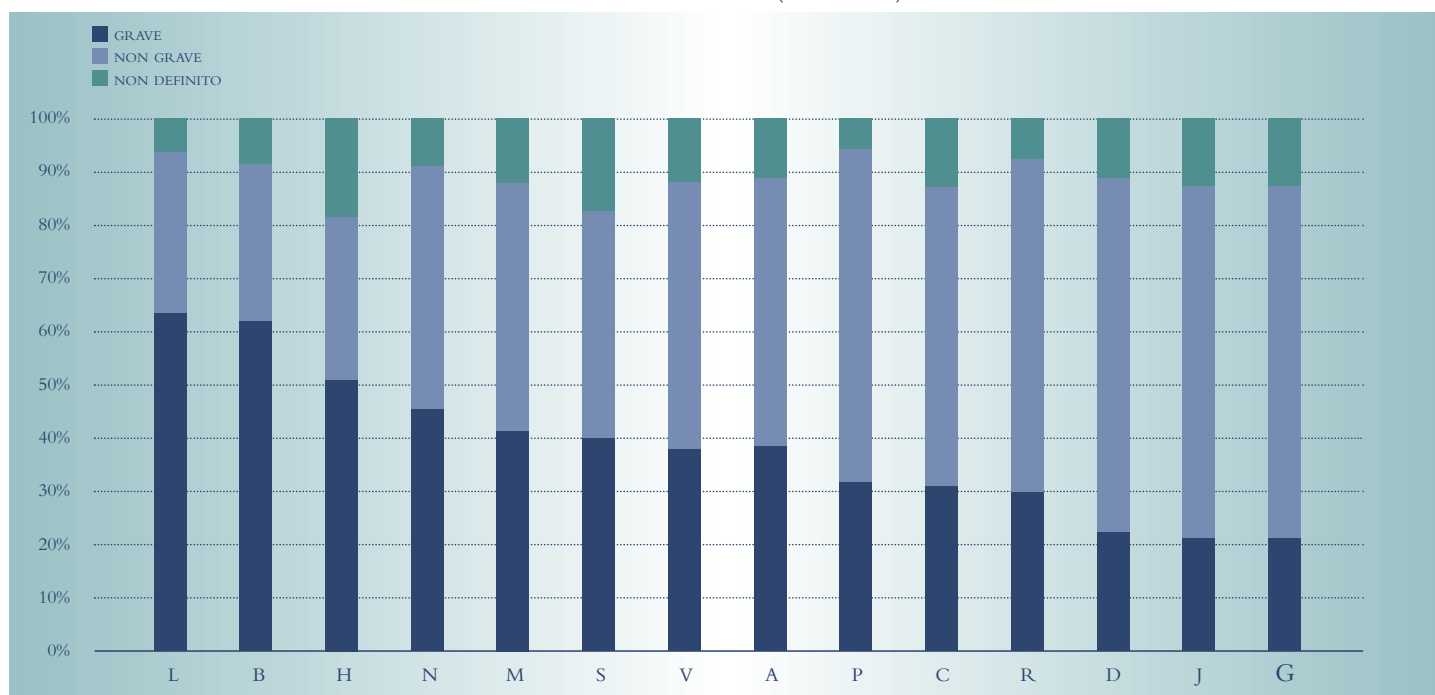


GRAFICO 15. I PRIMI 20 PRINCIPI ATTIVI CON IL MAGGIOR NUMERO DI SEGNALAZIONI (ANNO 2004)

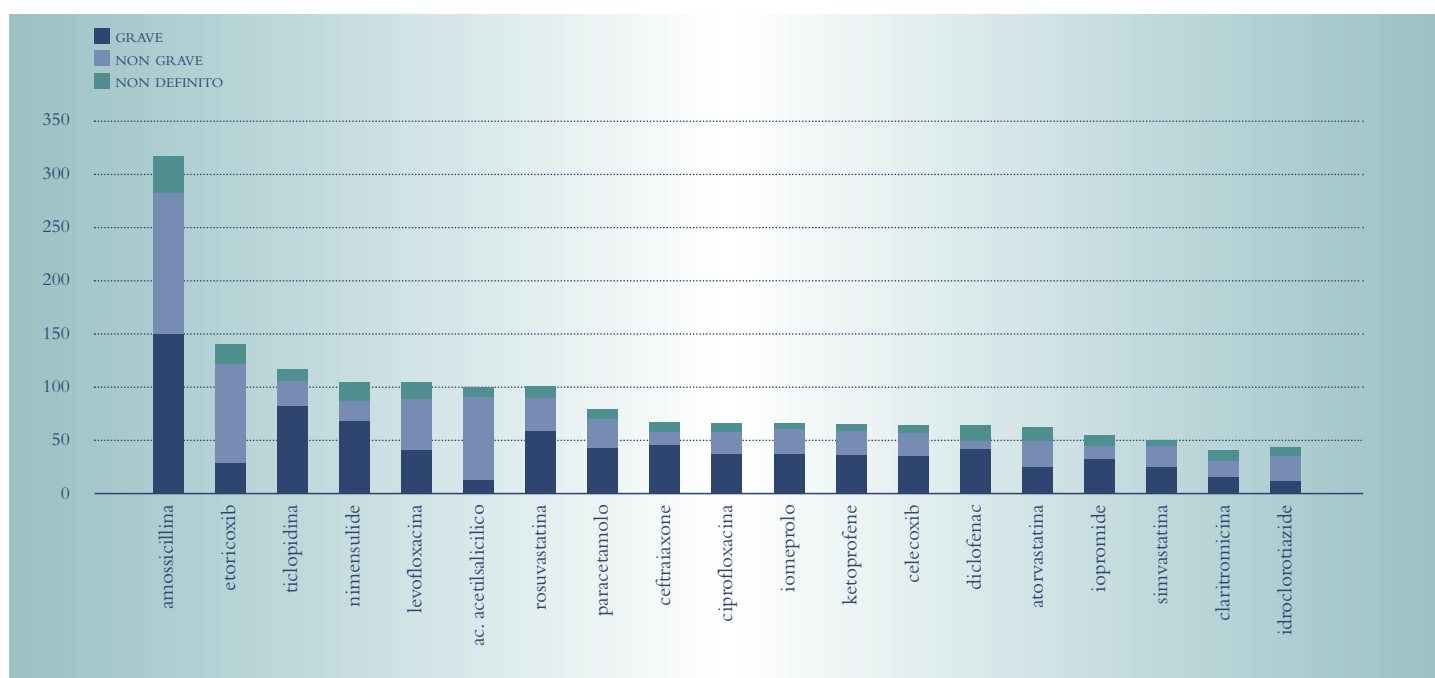
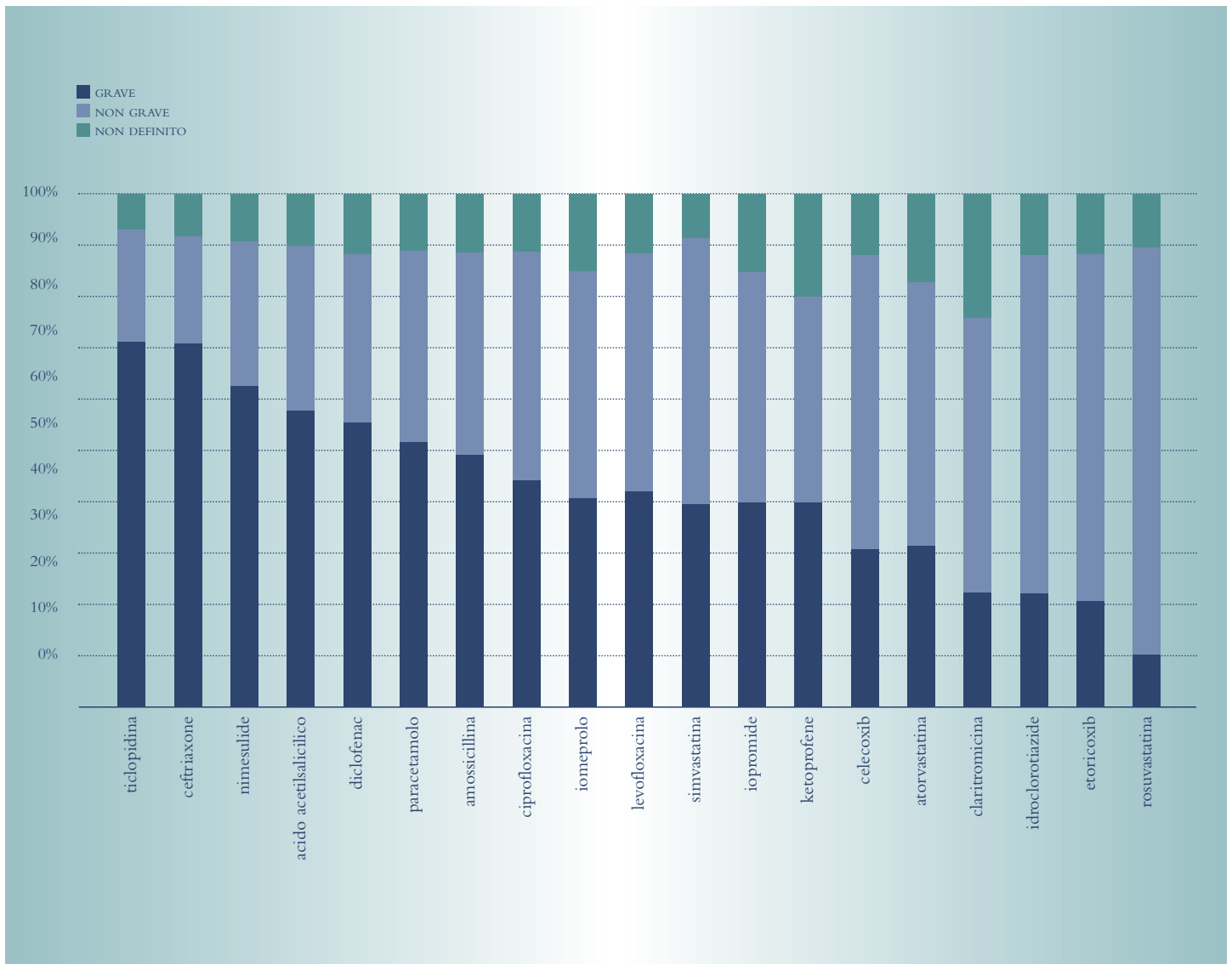


GRAFICO 16. GRAVITÀ DELLE SEGNALAZIONI DEI 20 PRINCIPI ATTIVI CON MAGGIOR NUMERO DI SEGNALAZIONI (ANNO 2004)



## Farmaci sottoposti a Monitoraggio Intensivo

Il D.Lgs 95/2003 ha anche introdotto il concetto del “Monitoraggio Intensivo”, disciplinato ulteriormente dal DD 21/11/2003 con l’istituzione del primo elenco di farmaci sottoposti ad una maggiore attenzione sulla base della loro recente introduzione sul mercato.

Probabilmente le finalità e le modalità di tale monitoraggio non sono state del tutto comprese dagli operatori sanitari, in quanto solo il 10% (659) delle segnalazioni dell’anno 2004 è relativo ai principi attivi inclusi in elenco anche se con differenze peculiari legate ad alcune molecole specifiche. Ancora più sorprendente è il fatto che, nonostante il profilo di sicurezza di questi farmaci sia particolarmente critico, la percentuale di segnalazioni con ADRs gravi è pari al 24%.

I farmaci inclusi in elenco e per i quali è stata inviata almeno una segnalazione di ADRs nell’anno 2004 sono riportati nella tabella 4 e corrispondono a circa il 50% di tutti quelli inclusi nell’elenco del monitoraggio intensivo al 31/12/2004.

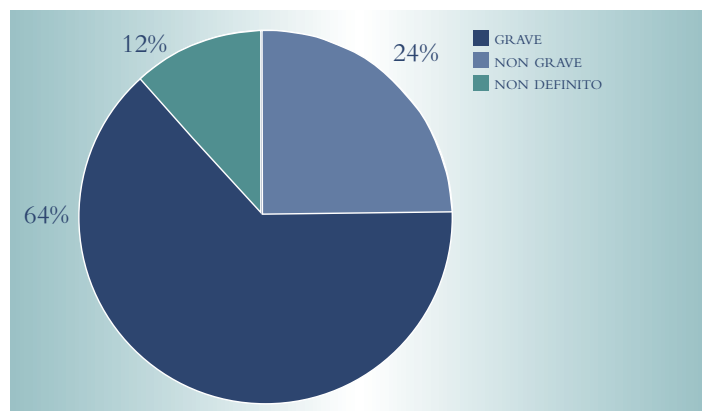
È importante precisare che questa elaborazione è stata fatta utilizzando come criterio di selezione il principio attivo, quindi i dati relativi a quei farmaci che sono in elenco solo per uno specifico dosaggio o via di somministrazione comprendono tutte le segnalazioni e non solo quelle relative al monitoraggio intensivo. Questa precisazione vale per esempio per l’atorvastatina inclusa in elenco solo per la confezione da 40 mg, o per l’olanzapina inclusa in elenco solo per la via di somministrazione intramuscolare o per il montelukast incluso solo per il dosaggio pediatrico (Tabella 4 e grafico 17 nelle pagine seguenti).

TABELLA 4. SEGNALAZIONI DEI FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO INTENSIVO (ANNO 2004)

	N° segnalaz	%	% Cum	Grave	Non Grave	Non definito
Etoricoxib	136	21%	21%	21%	66%	13%
Rosuvastatina	81	12%	33%	12%	81%	6%
Atorvastatina	59	9%	42%	32%	51%	17%
Acido zoledronico	37	6%	48%	59%	38%	3%
Esomeprazolo	36	5%	53%	28%	58%	15%
Telitromicina	29	4%	58%	17%	72%	10%
Escitalopram ossalato	24	4%	61%	4%	75%	21%
Olanzapina	22	3%	65%	64%	36%	0%
Etinilestradiolo	21	3%	68%	24%	57%	19%
Linezolid	19	3%	71%	37%	58%	5%
Aceclofenac	15	2%	73%	27%	60%	13%
Desloratadina	15	2%	75%	7%	73%	20%
Montelukast sodico	14	2%	77%	21%	50%	29%
Risedronato sodico	13	2%	79%	0%	77%	23%
Drospirenone	11	2%	81%	18%	73%	9%
Neridronato sodico	11	2%	83%	0%	91%	9%
Norelgestromina	10	2%	84%	30%	40%	30%
Brivudin	8	1%	85%	25%	75%	0%
Glatiramer acetato	7	1%	87%	29%	57%	14%
Travoprost	7	1%	88%	0%	100%	0%
Darbepoietin alfa	6	1%	89%	33%	50%	17%
Dutasteride	6	1%	89%	0%	100%	0%
Almotriptan	5	1%	90%	0%	80%	20%
Ebastina	5	1%	91%	0%	80%	20%
Tadalafil	5	1%	92%	20%	60%	20%
Voriconazolo	5	1%	92%	80%	20%	0%
Dexibuprofene	4	1%	93%	0%	100%	0%
Drotrecogin alfa (attivato)	4	1%	94%	100%	0%	0%
Efavirenz	4	1%	94%	50%	50%	0%
Eletriptan bromidrato	4	1%	95%	0%	100%	0%
Ferucarbotran	4	1%	96%	25%	75%	0%
Tacrolimus monoidrato	4	1%	96%	25%	75%	0%
Tenofovir	3	0%	97%	100%	0%	0%
Agalsidase beta	2	0%	97%	0%	100%	0%
Bimatoprost	2	0%	97%	0%	100%	0%
Moxonidina	2	0%	97%	0%	100%	0%
Olopatadina cloridrato	2	0%	98%	0%	50%	50%
Pegfilgrastim	2	0%	98%	50%	50%	0%
Prulifloxacin	2	0%	98%	0%	100%	0%
Vardenafil	2	0%	99%	0%	100%	0%
Adalimumab	1	0%	99%	100%	0%	0%
Alemtuzumab	1	0%	99%	0%	100%	0%
Anakinra	1	0%	99%	100%	0%	0%
Bosentan monoidrato	1	0%	99%	0%	100%	0%
Caspfungin acetato	1	0%	99%	0%	0%	100%
Celecoxib	1	0%	100%	0%	100%	0%
Ertapenem sodico	1	0%	100%	100%	0%	0%
Famciclovir	1	0%	100%	100%	0%	0%
Sumatriptan	1	0%	100%	0%	100%	0%
Teriparatide	1	0%	100%	0%	100%	0%
Tiotropio bromuro	1	0%	100%	0%	100%	0%
<b>Totale</b>	<b>659</b>	<b>100%</b>		<b>24%</b>	<b>64%</b>	<b>12%</b>



GRAFICO 17. GRAVITÀ DELLE SEGNALAZIONI DEI PRINCIPI ATTIVI IN MONITORAGGIO INTENSIVO (ANNO 2004)



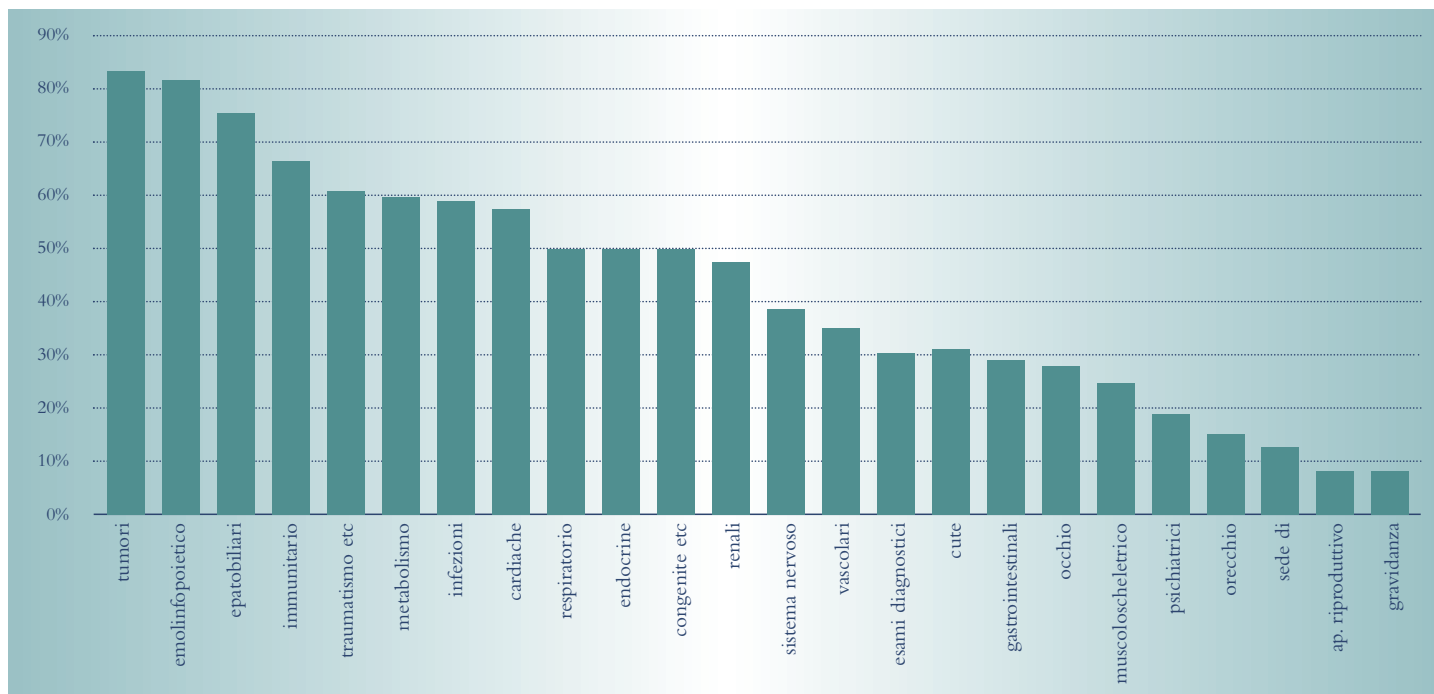
## Reazioni Avverse

Le segnalazioni di sospette ADRs sono state classificate e codificate secondo il dizionario MedDRA. Poiché in ogni segnalazione possono essere descritte più reazioni avverse, le ADRs totali insorte nell'anno 2004 sono state 10.458 e nella tabella 5 sono raggruppate per classe sistemico organica (SOC - *systemic organic classification*) e confrontate con quelle dell'anno precedente. Le ADRs sono state suddivise in tre gruppi: quelle relative a farmaci + vaccini, solo a vaccini e quelle relative solo a farmaci vaccini esclusi. Questo confronto è

TABELLA 5. REAZIONI AVVERSE PER CLASSE SISTEMICO ORGANICA (PERIODO 2003-2004)

SOC	Farmaci + vaccini				Vaccini				Farmaci			
	2003	2004	TOT	Δ %	2003	2004	TOT	Δ %	2003	2004	TOT	Δ %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2.589	2.524	5.113	-3%	320	700	1.020	119%	2.269	1.824	4.093	-20%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.315	2.081	3.396	58%	652	1.440	2.092	121%	663	641	1.304	-3%
Patologie gastrointestinali	1.067	1.028	2.095	-4%	54	141	195	161%	1.013	887	1.900	-12%
Patologie del sistema nervoso	841	913	1.754	9%	184	300	484	63%	657	613	1.270	-7%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	599	582	1.181	-3%	33	78	111	136%	566	504	1.070	-11%
Disturbi psichiatrici	438	476	914	9%	119	186	305	56%	319	290	609	-9%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	434	472	906	9%	60	117	177	95%	374	355	729	-5%
Patologie vascolari	388	433	821	12%	86	170	256	98%	302	263	565	-13%
Patologie del sistema emolinfopoietico	272	329	601	21%	10	31	41	210%	262	298	560	14%
Patologie cardiache	231	246	477	6%	13	23	36	77%	218	223	441	2%
Esami diagnostici	317	243	560	-23%	6	12	18	100%	311	231	542	-26%
Patologie epatobiliari	196	204	400	4%	-	-	-	-	196	204	400	4%
Patologie dell'occhio	206	180	386	-13%	11	33	44	200%	195	147	342	-25%
Disturbi del sistema immunitario	136	137	273	1%	8	21	29	163%	128	116	244	-9%
Infezioni ed infestazioni	91	123	214	35%	20	40	60	100%	71	83	154	17%
Patologie renali e urinarie	133	119	252	-11%	2	7	9	250%	131	112	243	-15%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	119	112	231	-6%	7	10	17	43%	112	102	214	-9%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	94	108	202	15%	7	18	25	157%	87	90	177	3%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	89	92	181	3%	2	4	6	100%	87	88	175	1%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	32	23	55	-28%	-	4	4	-	32	19	51	-41%
Patologie endocrine	21	16	37	-24%	-	-	-	-	21	16	37	-24%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	4	11	15	175%	-	-	-	-	4	11	15	175%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	3	4	7	33%	-	-	-	-	3	4	7	33%
Patologie congenite, familiari e genetiche	2	2	4	0%	-	-	-	-	2	2	4	0%
<b>Totale</b>	<b>9.617</b>	<b>10.458</b>	<b>20.075</b>	<b>-</b>	<b>1.594</b>	<b>3.335</b>	<b>4.929</b>	<b>-</b>	<b>8.023</b>	<b>7.123</b>	<b>15.146</b>	<b>-</b>

GRAFICO 18. PERCENTUALE DI ADRS GRAVI PER OGNI SOC (ANNO 2004)



molto importante perché gli eventuali commenti alle ADRs del 2004 potrebbero essere falsati dall'elevato numero di ADRs relative ai vaccini. Infatti se prendiamo in considerazione tutti i farmaci, vaccini inclusi, si nota che l'incremento percentuale delle ADRs a carico delle "patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" è pari al 58%, ma se escludiamo le ADRs relative ai vaccini osserviamo una riduzione del 3%.

Considerando che escludendo i vaccini, tra il 2003 e il 2004, c'è una riduzione del tasso di segnalazione pari al 15 % è chiaro che questa situazione si riscontra anche nelle ADRs. La variazione percentuale 2004-2003 è quasi sempre in negativo o al massimo piccole variazioni positive.

Uniche eccezioni riguardano le SOC delle patologie del sistema emolinfopoietico e quella delle infezioni ed infestazioni, i cui incrementi sono più consistenti.

In particolare per quanto riguarda la SOC delle patologie del sistema emolinfopoietico le ADRs sono per l'80% gravi e hanno riguardato soprattutto trombocitopenia (16%), leucopenia (12%), anemia secondaria

(12%), neutropenia (9%), anemia (8%), pancitopenia (6%) e agranulocitosi (5%).

I principi attivi indicati con maggior frequenza come "sospetti" per avere provocato le sopramenzionate ADRs sono stati ticlopidina (13%), ac. acetilsalicilico (3%), nimesulide (2%) e clopidogrel (2%).

Nonostante il 2004 sia stato caratterizzato dalla valutazione a livello europeo del rischio cardiovascolare dei COX-2, non si registra un incremento di segnalazioni di reazioni cardiovascolari analogo al rapido incremento dei casi di rhabdomiolisi segnalati dopo il caso cerivastatina. Le notizie relative prima al ritiro del rofecoxib, poi alla sospensione del valdecoxib e agli interventi adottati sugli altri COX-2 non hanno influenzato l'attività di segnalazione spontanea. Probabilmente per effetto anche di un miglioramento delle modalità di comunicazione delle informazioni di sicurezza di fonte regolatoria.

Nel 2004 le SOC con la maggiore percentuale di ADRs gravi sono quelle relative ai tumori (82%), alle patologie del sistema emolinfopoietico (82%) ed epatobiliari (74%) (Grafico 18).



## Conclusioni

Dall'analisi delle segnalazioni degli anni 2001-2004 emerge che:

- il numero di segnalazioni è ancora a livelli inferiori agli standard suggeriti dall'OMS;
- le segnalazioni relative ai farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, per i quali si ritiene opportuno monitorare con attenzione le ADRs, per definire con maggiore precisione il profilo di tollerabilità, rappresentano poco più del 10% del totale di tutte le segnalazioni;
- nonostante le iniziative intraprese dal Ministero della Salute e dall'AIFA per aumentare e rendere più rapido il flusso delle segnalazioni di ADRs (istituzione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, emanazione di atti legislativi etc), in Italia il sistema della Farmacovigilanza è ancora poco efficiente. Il numero delle segnalazioni è basso e di gran lunga inferiore a quello di molti altri paesi, con una conseguente dipendenza dall'estero e da altre fonti per le informazioni sulla pericolosità dei farmaci;
- esiste una sottovalutazione della patologia da farmaci che non riceve l'attenzione che merita. Nonostante sia ben noto che la somministrazione di qualunque farmaco, in quanto sostanza estranea all'organismo, si accompagni in altissima percentuale di casi ad effetti negativi, l'attenzione rivolta dagli operatori sanitari alla farmacovigilanza è minima. La maggior parte delle segnalazioni di ADRs provengono da ospedali o altre strutture pubbliche. Numericamente scarse sono anche le segnalazioni effettuate dai medici di famiglia e dagli specialisti. Ciò è indice di scarsa attenzione al problema ma anche di una carenza culturale di base;
- è necessario investire ancora nella formazione e nell'aggiornamento degli operatori sanitari, l'ampliamento culturale è infatti il primo obiettivo da raggiungere per poter sviluppare qualsiasi iniziativa.

Si ricorda che la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse da parte degli operatori sanitari e dei consumatori è la via più comune, semplice ed economica per monitorare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci. Le segnalazioni individuali possono essere la sola fonte di informazione di un farmaco in commercio su ADRs non individuate precedentemente.

La ricerca delle modalità ottimali di formazione e di gestione delle attività di farmacovigilanza, ha portato recentemente alla necessità di rivedere con spirito critico l'attuale organizzazione, con sviluppo di un dibattito tra le varie parti in causa finalizzato alla riprogettazione del sistema.

**XXVI Congresso Nazionale SIFO  
Catania, 19-22 ottobre 2005**

## Fans tradizionali e rischio cardiovascolare: nella rete nazionale di farmacovigilanza ci sono segnali di allarme?

*L. Sottosanti, R. Bertini Malgarini, C. Cupani,  
N.G. Mangano, C. Macchiarulo, P. Porcelli, F. Ravaioli,  
V. Sabatini, C. Santuccio, P. Rossi.  
Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Farmacovigilanza, Roma*

### Introduzione

Gli antinfiammatori "tradizionali" non steroidei (FANS) sono tra i farmaci di più largo impiego nel mondo per il trattamento del dolore.

Recenti evidenze riguardanti il rischio di effetti indesiderati di tipo cardiovascolare degli inibitori selettivi della COX-2, hanno portato a una rivalutazione della sicurezza cardiovascolare dei dati disponibili sui FANS tradizionali non selettivi confermando come il rapporto beneficio/rischio di ogni farmaco debba essere continuamente ed attentamente monitorato.

È infatti necessaria una costante attenzione ai segnali di rischio che possono provenire da diverse fonti quali studi clinici, studi post-marketing e segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci.

Un sistema di farmacovigilanza efficiente, attraverso la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse (ADRs - Adverse Drug Reaction) osservate nella pratica medica, può far emergere potenziali rischi che devono essere valutati e, se confermati, minimizzati o evitati adottando strategie di prevenzione, tramite opportune azioni regolatorie.

### Scopo

Scopo di questo lavoro è quello di

- **analizzare e confrontare** le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai FANS tradizionali non selettivi con un maggiore grado di selettività di inibizione della COX-2 verso la COX-1, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- **identificare** un eventuale segnale di rischio cardiovascolare legato all'assunzione dei FANS tradizionali;
- **sottolineare** l'importanza di una costante attenzione da parte della classe medica nei confronti delle reazioni avverse legate all'assunzione dei farmaci e alla segnalazione di tali reazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al fine di poter evidenziare tempestivamente segnali di rischio ed ottimizzare il profilo di sicurezza dei farmaci mediante metodiche di sorveglianza attiva post marketing e/o azioni regolatorie.

### Metodi

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza raccoglie le schede di segnalazione spontanea di ADRs osservate dai medi-

ci e dagli operatori sanitari su tutto il territorio nazionale. Sono state esaminate le schede di segnalazione di sospette ADRs registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, e relative ai FANS tradizionali con un maggior grado di selettività di inibizione della COX-2 verso la COX-1. L'analisi è stata condotta solo sulle segnalazioni relative alle ADRs di tipo cardiovascolare delle seguenti molecole: diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, meloxicam, naprossene, nimesulide e piroxicam.

Il periodo di riferimento preso in considerazione è stato dal 01/01/2001 al 30/06/2005.

## Risultati

Il totale delle schede di segnalazione di sospetta ADRs verificatesi nel periodo in esame e con i farmaci presi in considerazione è stato pari a 1633. L'analisi è stata condotta solo sulle segnalazioni le cui ADRs riguardavano l'apparato cardiovascolare e che corrispondono al 2,6 % (43) del totale delle segnalazioni relative a queste farmaci (Tabella 1).

TABELLA 1. SEGNALAZIONI PER PRINCIPIO ATTIVO

Principi Attivi	Segn. con ADRs cardiovascolari		Segn. Totali		% Segn. con ADRs cardiovascolari per ogni PA
	n°	%	n°	%	
<b>Diclofenac</b>	14	32,6%	360	22,0%	3,9%
<b>Ketoprofene</b>	9	20,9%	311	19,0%	2,9%
<b>Indometacina</b>	6	14,0%	59	3,6%	10,2%
<b>Piroxicam</b>	5	11,6%	87	5,3%	5,7%
<b>Ibuprofen</b>	4	9,3%	163	10,0%	2,5%
<b>Nimesulide</b>	4	9,3%	530	32,5%	0,8%
<b>Meloxicam</b>	1	2,3%	40	2,4%	2,5%
<b>Naprossene</b>	0	0,0%	83	5,1%	0,0%
<b>Etodolac</b>	0	0,0%	0	0,0%	0,0%
<b>Totale</b>	<b>43</b>	<b>100%</b>	<b>1.633</b>	<b>100,0%</b>	<b>2,6%</b>

Nessuna segnalazione di ADRs cardiovascolare è stata registrata per naprossene.

Per quanto riguarda il livello di gravità quasi il 50% delle segnalazioni è stato considerato dai segnalatori come grave (ad esito fatale, ospedalizzazione o se ha messo il soggetto in pericolo di vita).

Sono stati segnalati 3 decessi, 2 associati al diclofenac e 1 al ketoprofene, le cui cause riportate sono state: insufficienza cardiaca, arresto cardiaco e cianosi.

Più del 50% delle segnalazioni provenivano dai Medici di Medicina Generale (MMG).

Le segnalazioni di ADRs hanno riguardato prevalentemente le donne (65%) e l'età mediana dei pazienti è stata di 51 anni. Il 30% dei soggetti aveva età compresa tra 41 e 60 anni e il 26% tra 70 e 80 anni.

Per quanto riguarda la tipologia delle ADRs cardiovascolari, la situazione è quella rappresentata nella tabella di seguito riportata (Tabella 2).

Poiché una segnalazione di ADRs può contenere la descrizione di più di una reazione avversa, le 43 segnalazioni hanno riguardato complessivamente 45 reazioni avverse.

TABELLA 2. TIPOLOGIA DELLE ADRs CARDIOVASCOLARI

ADR <sub>s</sub>	N°	%	% Cum
<b>Tachicardia</b>	13	29%	29%
<b>Ipertensione</b>	12	27%	56%
<b>Palpitazione</b>	5	11%	67%
<b>Scompenso cardiaco</b>	3	7%	73%
<b>Angina pectoris</b>	2	4%	78%
<b>Ischemia miocardica</b>	1	2%	80%
<b>Insufficienza cardiaca</b>	1	2%	82%
<b>Fluttuazione pressoria</b>	1	2%	84%
<b>Fibrillazione atriale</b>	1	2%	87%
<b>Collasso cardiovascolare</b>	1	2%	89%
<b>Cianosi</b>	1	2%	91%
<b>Bradicardia</b>	1	2%	93%
<b>Arresto cardiaco</b>	1	2%	96%
<b>Aritmia</b>	1	2%	98%
<b>Angina da sforzo</b>	1	2%	100%
<b>Totale</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>	

Più del 70% delle ADRs è rappresentato da tachicardia (29%), ipertensione (27%), palpitazioni (11%) e scompenso cardiaco (7%). Nel 47% dei casi riportati, i pazienti avevano concomitanti condizioni patologiche cardiovascolari.

## Conclusioni

Sulla base dei dati contenuti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza non è possibile trarre delle conclusioni sull'eventuale rischio cardiovascolare dei FANS tradizionali. Sebbene non ci siano evidenze definitive di un elevato rischio cardiovascolare i medici devono ricordare che questi farmaci possono presentare tale rischio soprattutto nei pazienti con precedenti o ad alto rischio per malattie cardiovascolari. Sono necessari ulteriori studi ed un'attiva sorveglianza per chiarire tale problematica sulla quale di recente si è acceso un intenso dibattito.

La presente analisi sottolinea l'utilità di una segnalazione spontanea tempestiva, accurata e qualitativamente corretta da parte dei medici e di tutti gli operatori sanitari. Attraverso la segnalazione spontanea di ADRs possono essere generati segnali di allerta, la cui valutazione è completata con gli strumenti più adeguati (sorveglianza attiva post-marketing, studi epidemiologici azioni regolatorie, ecc.), allo scopo di monitorare e confermare o modificare il profilo di sicurezza dei farmaci.

## FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

**Direttore editoriale:** Nello Martini

**Redazione:** Mauro Venegoni, Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Linda Pierattini, Valeria Severi, Carmela Santuccio

**Editore:** Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia  
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187  
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

