

**GIF**

**Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

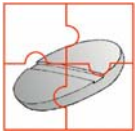
## **Resoconto annuale della segnalazione spontanea**

**Anno 2002**

I ritiri di farmaci per motivi di sicurezza sono in crescita, affermano FDA ed EMEA in documenti divulgati nel corso del 2001 nei rispettivi siti. Negli USA dal 1986 al 1990 sono stati revocati per problemi di tossicità 2 farmaci, mentre dal 1996 al 2000 il numero è salito a 5, che corrisponde al 2,7% dei farmaci commercializzati nello stesso periodo. In Europa fra il 1995 e il 1998 non sono state approvate il 22,5% delle richieste di commercializzazione di farmaci attraverso la procedura centralizzata (quindi ancora prima dell'immissione in commercio), la metà delle quali per problemi relativi alla sicurezza. Le ragioni di questo fenomeno sono complesse (troppa fretta nella registrazione, abbassamento degli standard registrativi, pressioni nei confronti di sperimentatori e agenzie regolatorie, ....) e perlopiù prescindono dall'attività del singolo medico il quale, a maggior ragione, ha il compito fondamentale di "farmaco-sorvegliare" i propri pazienti. Uno dei modi (anche abbastanza semplice) a disposizione del medico è quello di inviare una segnalazione ogni volta si trovi di fronte ad un **sospetto** di relazione causale tra l'insorgenza di un determinato evento avverso in un paziente e l'assunzione di un farmaco. E' indubbio infatti che il sistema della segnalazione rimane essenziale nella generazione dei segnali d'allarme sui farmaci, soprattutto se riguarda una popolazione sufficientemente ampia per individuare le reazioni rare, se è abbastanza conosciuto e utilizzato dai medici, e se contiene informazioni di buona qualità su eventi clinicamente rilevanti. Per raggiungere questi obiettivi lavoriamo da più di dieci in ambito regionale raccogliendo, analizzando le schede di segnalazione e curando l'informazione di ritorno. Dal 2000 le Regioni Veneto, Emilia Romagna, Lombardia e la Provincia Autonoma di Trento, che avevano esperienze iniziate in anni diversi hanno deciso di accorpate le schede di segnalazione in un unico database. La figura 1 riassume le caratteristiche di questo database.

Figura 1. La segnalazione spontanea nelle regioni del GIF

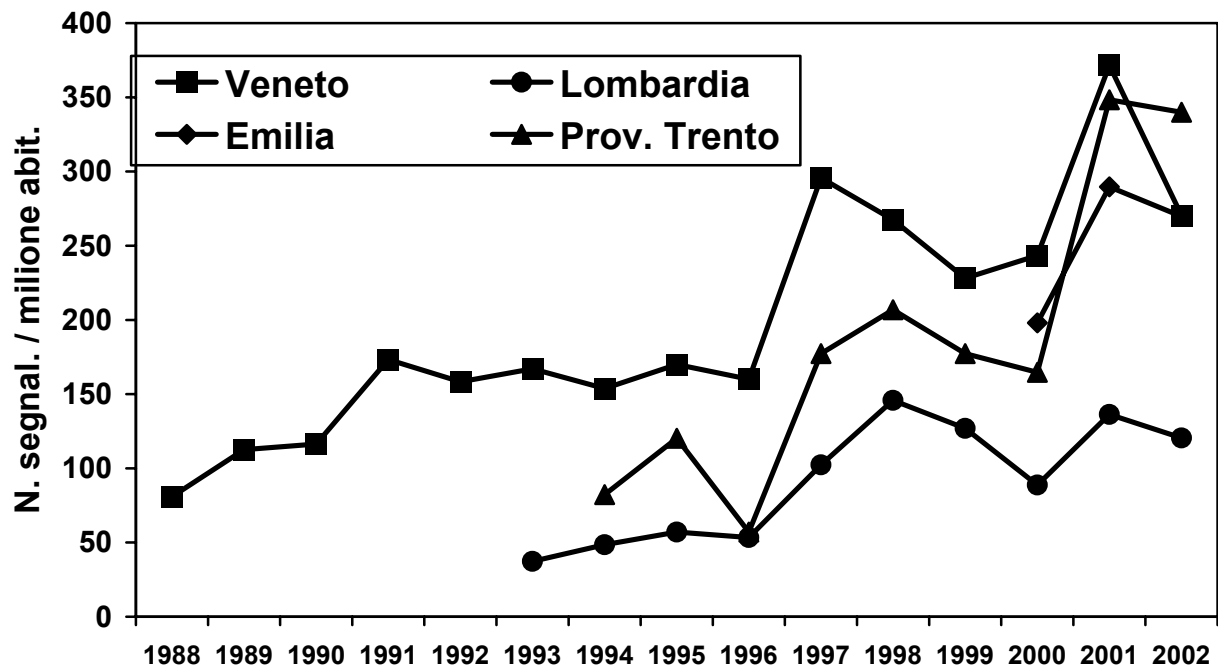
Abitanti: ~ 18,000,000 (32% dell'Italia)
Numero di medici/dentisti: ~ 28,000 (29% dell'Italia)
Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:
1988 per il Veneto-Provincia di Trento
1993 per la Lombardia
2000 per l'Emilia-Romagna
Numero totale di report nel database: 25.619
Numero di segnalazioni nel 2002 (al 28/2/2003): 3.538
Tasso di segnalazione nel 2002: 196,8 segnalazioni/milione abitanti
Percentuale di segnalazioni gravi: 38%



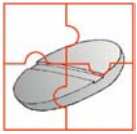
## **GIF** **Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

Attualmente il database raccoglie oltre 25.000 segnalazioni raccolte in un periodo che va dal 1988 ad oggi (dal 1993 per la Lombardia e dal 2000 per l'Emilia Romagna. Nel corso del 2002 (fino al 28/2/2003) sono pervenute ai Centri Regionali del gruppo 3.538 segnalazioni di reazioni avverse. Il 44% delle schede pervenute si riferisce ad eventi gravi, confermando una buona adesione alle nostre linee-guida su cosa segnalare. Ricordiamo che sono considerate gravi le segnalazioni con almeno una reazione inserita nella Critical Term list dell'OMS oppure una segnalazione con almeno uno dei seguenti criteri: esito fatale, ricovero ospedaliero (o prolungamento del ricovero), invalidità grave o permanente, pericolo di vita per il paziente.

Figura 2. Tassi di segnalazione nelle regioni del GIF dal 1988



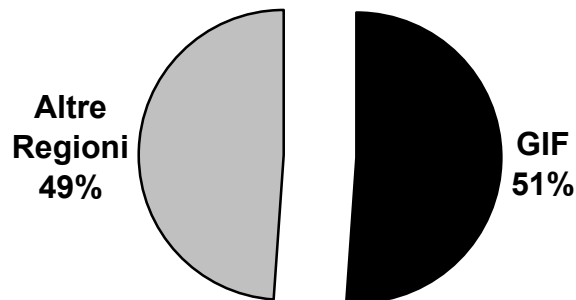
La Figura 2, che riporta i tassi di segnalazione nelle regioni del GIF dal 1988, evidenzia innanzitutto l'aumento delle segnalazioni nel 2001, principalmente dovuto al "caso cerivastatina". Pur con un lieve decremento nel 2002 (da verificare in quanto è possibile che non siano ancora arrivate ai Centri Regionali, in particolare in Veneto, diverse schede relative ai vaccini, che seguono un canale diverso) i tassi di segnalazioni in Veneto, in Emilia e nella Provincia di Trento mantengono un livello accettabile, vicino al gold standard internazionale di 300 schede/milione di abitanti. Un tale risultato è ovviamente più difficile da raggiungere in una regione, come la Lombardia, che presenta un maggior numero di abitanti, di medici e di ASL, e dove è quindi necessario intensificare l'attività di sensibilizzazione.



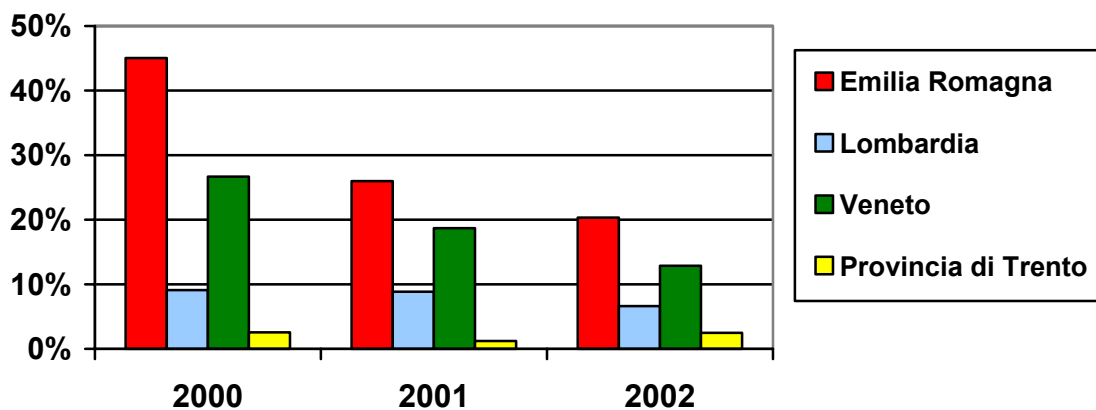
## **GIF** **Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

Complessivamente le segnalazioni provenienti da queste regioni rappresentano nel 2002, come in passato, oltre il 50% delle segnalazioni italiane (Figura 3).

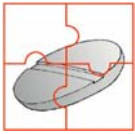
Figura 3. Numero di segnalazioni nel database ministeriale (Fonte: Ministero della Salute)



Una componente che può modificare il tasso di segnalazione è il numero di segnalazioni da vaccini. Queste, quando vengano effettuate dai distretti sanitari, seguono un percorso diverso da quelle degli altri farmaci, sia a livello regionale che ministeriale. Inoltre in alcune regioni sono stati creati centri regionali dedicati all'analisi di queste segnalazioni (ad esempio in Veneto è attivo da qualche anno il "canale verde" per i vaccini). La Figura 4 mostra la percentuale di segnalazioni da vaccini rispetto al totale delle segnalazioni nelle regioni del GIF dal 2000 al 2002.



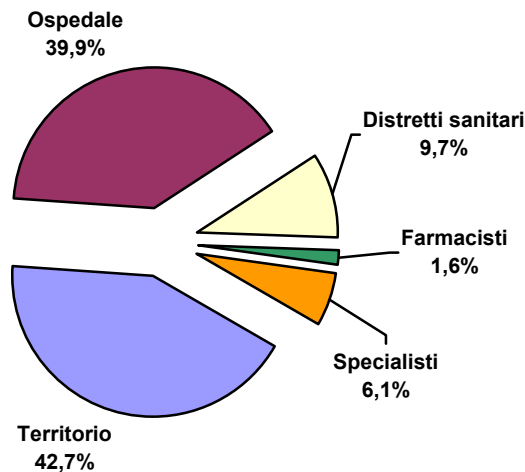
La percentuale è in calo, in relazione all'incremento delle segnalazioni per gli altri farmaci. E' evidente però una differenza fra le regioni che fa supporre che in alcuni centri le segnalazioni da vaccini non arrivino a destinazione. Inoltre, anche dove il numero è consistente, le schede arrivano irregolarmente, con ritardi anche molto rilevanti. E' auspicabile che nel futuro il flusso delle segnalazioni da vaccini si comporti come per gli altri farmaci.



## **GIF** **Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

Le segnalazioni provengono dai medici di medicina generale seguiti dai medici ospedalieri. Ancora molto basse sono le segnalazioni dai farmacisti (Figura 4).

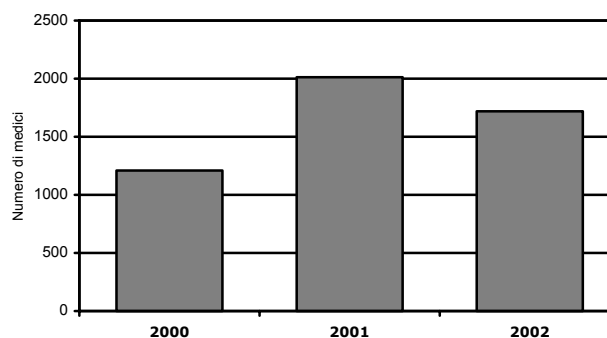
Figura 4. Provenienza delle segnalazioni nel 2002

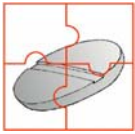


Il numero di medici/farmacisti che hanno inviato almeno una segnalazione (Figura 5), pur in diminuzione rispetto all'anno scorso (-15%), rimane ben più alto rispetto al 2000 (+42%). Questo evidenzia come molti medici, che probabilmente si sono attivati in seguito all'aumentata attenzione suscitata dal "caso cerivastatina", abbiano poi continuato a segnalare nel corso dell'anno successivo.

Il 64% delle segnalazioni ha un esito favorevole. Tuttavia sono da evidenziare le 53 segnalazioni con esito fatale (1,5% del totale), 33 delle quali hanno una possibile/probabile relazione causale con i farmaci somministrati (Figura 6).

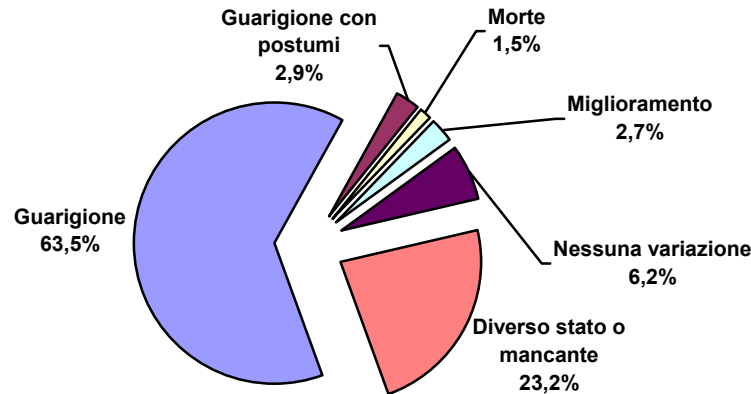
Figura 5. Numero di medici che ha inviato almeno una segnalazione





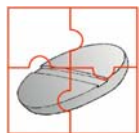
## **GIF** **Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

Figura 6. Esito delle segnalazioni



Le morti da farmaci sono un fenomeno rilevante, ricordiamo che negli USA sono state stimate come la quarta causa di morte nel 1994. Un aspetto da sottolineare è che talvolta un uso più razionale dei farmaci ed una maggiore attenzione alle condizioni del paziente potrebbero evitarle. Ad esempio, tra i casi di morte segnalati nel 2002, evidenziamo l'insorgenza di rhabdomiolisi in una paziente con lieve insufficienza renale cronica trattata con simvastatina e claritromicina (farmaci da non associare per la possibile interazione negativa), così come l'aplasia midollare, con agranulocitosi e piastrinopenia, da metamizolo in una paziente con precedenti discrasie ematiche da farmaci.

La Tabella 1 mostra i 15 principi attivi con il maggior numero di segnalazioni nel 2002 (esclusi i vaccini). Undici farmaci figuravano tra i primi 15 anche nel 2001, mentre non erano presenti lo iomeprolo, la moxifloxacina, la fluvastatina e la paroxetina. Come ovvio tra i primi farmaci figurano quelli di largo consumo (antibatterici, nimesulide, simvastatina), i farmaci su cui si è concentrata l'attenzione per motivi di sicurezza (statine, nimesulide, levofloxacina) e quelli di recente commercializzazione (moxifloxacina). Le variazioni percentuali del reporting rate ( $\Delta\%$ ), in più o in meno, rispetto alle segnalazioni del 2001 per la maggioranza dei farmaci rientrano nella normale variabilità. Gli aumenti più rilevanti possono essere legati ad un aumento del consumo (ad esempio nel caso della fluvastatina) o ad un'aumentata frequenza di particolari ADR (tendiniti da levofloxacina). Di difficile interpretazione l'aumento di segnalazioni per la paroxetina, poche delle quali risultano gravi (16%) o concentrate su una particolare reazione. La variazione percentuale, in aumento, più rilevante è legata allo iomeprolo. Anche in questo caso non è facile dare una spiegazione, soprattutto non avendo a disposizione il dato relativo ai consumi di questo mezzo di contrasto. Sono diminuite le segnalazioni per i coxibi, in particolare per il celecoxib, possibile indice di un calo d'attenzione e di stabilizzazione del mercato. Infine è ancora rilevante, anche se in diminuzione, il numero di

**GIF****Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

segnalazioni legate alla ticlopidina (a maggior ragione se lo rapportiamo al consumo del farmaco) che nella maggioranza dei casi risultano gravi.

Tabella 1. Farmaci con il maggior numero di segnalazioni nel 2002

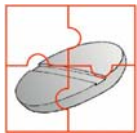
Farmaco	N. segnalazioni (% gravi)	$\Delta$ % 2001-2002*
levofloxacin	94 (56%)	<b>+50%</b>
amoxicillina + ac. clavulanico	88 (49%)	<b>-11%</b>
simvastatina	82 (29%)	<b>-31%</b>
amoxicillina	74 (45%)	<b>+7%</b>
nimesulide	74 (51%)	<b>+22%</b>
atorvastatina	70 (21%)	<b>-34%</b>
rofecoxib	62 (52%)	<b>-8%</b>
celecoxib	60 (45%)	<b>-43%</b>
iomoprolo	57 (44%)	<b>+214%</b>
ticlopidina	57 (75%)	<b>-23%</b>
moxifloxacin	50 (42%)	<b>+57%</b>
fluvastatina	44 (27%)	<b>+155%</b>
claritromicina	39 (49%)	<b>+5%</b>
ciprofloxacina	38 (53%)	<b>+7%</b>
paroxetina	37 (16%)	<b>+104%</b>

\* Variazioni in percentuale del reporting rate (numero di segnalazioni rispetto al totale annuale)

La Tabella 2 mostra il numero di segnalazioni nel 2001 e nel 2002, con le variazioni percentuali del reporting rate, per i gruppi ATC al primo livello, con il dettaglio per i maggiori sottogruppi. Dall'analisi sono stati esclusi i vaccini.

Tabella 2.

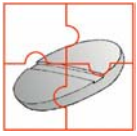
Codice ATC	Descrizione	N. segn 2001	% sul totale	N. segn 2002	% sul totale	$\Delta$ % 2001-2002*
<b>A</b>	<b>Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>217</b>	<b>5,6%</b>	<b>216</b>	<b>6,4%</b>	<b>12,7%</b>
A02B	Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo	61	1,6%	82	2,4%	52%
A03F	Procinetici	28	0,7%	26	0,8%	5%
A10B	Ipoglicemizzanti orali	16	0,4%	29	0,9%	105%
<b>B</b>	<b>Sangue ed organi emopoietici</b>	<b>236</b>	<b>6,1%</b>	<b>217</b>	<b>6,4%</b>	<b>4,1%</b>



**GIF**

**Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

<b>Codice ATC</b>	<b>Descrizione</b>	<b>N. segn 2001</b>	<b>% sul totale</b>	<b>N. segn 2002</b>	<b>% sul totale</b>	<b>Δ % 2001-2002*</b>
B01A	Antitrombotici	191	5,0%	173	5,1%	3%
<b>C</b>	<b>Sistema cardiovascolare</b>	<b>969</b>	<b>25,2%</b>	<b>623</b>	<b>18,3%</b>	<b>-27,2%</b>
C01B	Antiarritmici, classe I e III	32	0,8%	34	1,0%	20%
C07A	Betabloccanti, non associati	34	0,9%	25	0,7%	-17%
C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	48	1,2%	42	1,2%	-1%
C09A	ACE-inibitori, non associati	109	2,8%	94	2,8%	-2%
C09B	ACE-inibitori, associazioni	34	0,9%	29	0,9%	-3%
C09C	Antagonisti dell'angiotensina II	30	0,8%	37	1,1%	40%
C10A	Ipocholesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti	563	14,6%	250	7,4%	-50%
<b>D</b>	<b>Dermatologici</b>	<b>40</b>	<b>1,0%</b>	<b>37</b>	<b>1,1%</b>	<b>4,8%</b>
<b>G</b>	<b>Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali</b>	<b>96</b>	<b>2,5%</b>	<b>78</b>	<b>2,3%</b>	<b>-8,0%</b>
G03A	Contraccettivi ormonali sistemici	26	0,7%	18	0,5%	-22%
<b>H</b>	<b>Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali</b>	<b>32</b>	<b>0,8%</b>	<b>41</b>	<b>1,2%</b>	<b>45,1%</b>
<b>J</b>	<b>Antimicrobici generali per uso sistemico</b>	<b>791</b>	<b>20,6%</b>	<b>745</b>	<b>21,9%</b>	<b>6,7%</b>
J01C	Antibatterici beta-lattamici, penicilline	223	5,8%	183	5,4%	-7%
J01D	Altri antibatterici beta-lattamici	95	2,5%	92	2,7%	10%
J01E	Sulfonamidi e trimetoprim	39	1,0%	36	1,1%	5%
J01F	Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	82	2,1%	91	2,7%	26%
J01M	Antibatterici chinolonici	189	4,9%	217	6,4%	30%
J05A	Antivirali ad azione diretta	74	1,9%	48	1,4%	-27%
<b>L</b>	<b>Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori</b>	<b>182</b>	<b>4,7%</b>	<b>259</b>	<b>7,6%</b>	<b>61,2%</b>
L01B	Antimetaboliti	29	0,8%	49	1,4%	91%
L01X	Altri antineoplastici	29	0,8%	41	1,2%	60%
L03A	Citochine ed immunomodulatori	31	0,8%	41	1,2%	50%
L04A	Sostanze ad azione immunosoppressiva	39	1,0%	52	1,5%	51%
<b>M</b>	<b>Sistema muscolo-scheletrico</b>	<b>551</b>	<b>14,3%</b>	<b>444</b>	<b>13,1%</b>	<b>-8,8%</b>
M01A	FANS	426	11,1%	328	9,6%	-13%
M02A	Farmaci per uso topico per dolori articolari e muscolari	65	1,7%	22	0,6%	-62%
M05B	Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee	26	0,7%	42	1,2%	83%
<b>N</b>	<b>Sistema nervoso</b>	<b>486</b>	<b>12,6%</b>	<b>464</b>	<b>13,7%</b>	<b>8,1%</b>
N02A	Oppioidi	41	1,1%	27	0,8%	-25%
N02B	Altri analgesici ed antipiretici	92	2,4%	70	2,1%	-14%
N03A	Antiepilettici	66	1,7%	95	2,8%	63%

**GIF****Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

<b>Codice ATC</b>	<b>Descrizione</b>	<b>N. segn 2001</b>	<b>% sul totale</b>	<b>N. segn 2002</b>	<b>% sul totale</b>	<b>Δ % 2001-2002*</b>
N05A	Antipsicotici	64	1,7%	48	1,4%	-15%
N06A	Antidepressivi	80	2,1%	97	2,9%	37%
N06D	Farmaci anti-demenzia	69	1,8%	64	1,9%	5%
<b>P</b>	<b>Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	<b>24</b>	<b>0,6%</b>	<b>22</b>	<b>0,7%</b>	<b>3,8%</b>
<b>R</b>	<b>Sistema respiratorio</b>	<b>95</b>	<b>2,5%</b>	<b>81</b>	<b>2,4%</b>	<b>-3,5%</b>
<b>S</b>	<b>Organi di senso</b>	<b>25</b>	<b>0,7%</b>	<b>28</b>	<b>0,8%</b>	<b>26,8%</b>
<b>V</b>	<b>Vari</b>	<b>105</b>	<b>2,7%</b>	<b>144</b>	<b>4,2%</b>	<b>55,3%</b>
V08A	Mezzi di contrasto radiologici, iodati	85	2,2%	115	3,4%	53%

\* Variazioni in percentuale del reporting rate (numero di segnalazioni rispetto al totale annuale)

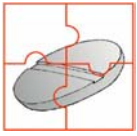
### **La ricerca del segnale**

Obiettivo principale della segnalazione spontanea è quello di identificare nuovi segnali, indicando con questo termine nuove reazioni avverse da farmaci o una aumentata frequenza di reazioni gravi già note. La ricerca di questi segnali è un percorso che prevede molte "strade" che devono tutte essere seguite. Da un punto di vista generale possiamo dividere le analisi possibili in qualitative e quantitative. Le prime sono in genere legate all'analisi "scheda per scheda", le seconde prevedono l'utilizzo di metodologie statistiche che variano in funzione anche del numero di segnalazioni presenti nel database. Queste metodologie (PRR, ROR, analisi Bayesiana) sono accomunate da una ricerca di di sproporzionalità e cercano in sostanza di rispondere alla seguente domanda: "il numero di casi che osservo è maggiore rispetto ai casi attesi?". Per rispondere si confronta di solito l'incidenza di una reazione avversa causata da un farmaco con l'incidenza della stessa reazione nel resto del database. Un incremento significativo di questa incidenza, supportato da ogni altra informazione sulla relazione farmaco-reazione, può contribuire alla definizione di un segnale d'allarme.

L'aumento del numero di segnalazioni in seguito all'unione dei dati regionali ci consente di applicare anche questa questo tipo di analisi.

### **I segnali del 2002**

➤ Zolpidem e reazioni psichiatriche: lo zolpidem è commercializzato in Italia fin dai primi anni '90 per il trattamento a breve termine dell'insonnia. Strutturalmente non è correlato con le benzodiazepine, ma ha un azione farmacologica simile. Nel corso del 2002 abbiamo ricevuto 7 schede di segnalazione che descrivono 16 reazioni avverse correlate all'uso di zolpidem. Di queste 5 riportano uno o più sintomi psichiatrici o neurologici, insorti in due casi nella prima settimana di terapia, in altri due nelle prime due settimane ed uno dopo 5 mesi. Nella maggior parte dei casi il dosaggio era di 10 mg una



**GIF**

## **Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

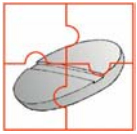
volta al giorno. Tre le schede classificate gravi secondo la Critical Term List dell'OMS. Due di queste riportano amnesia ed una delirio ed allucinazioni e proprio in quest'ultimo caso il rechallenge positivo ha confermato l'associazione con la somministrazione del farmaco. Tutti i casi segnalati si sono risolti positivamente con la sua sospensione tranne uno (diplopia, confusione e vertigine) che riporta guarigione con postumi. In questo report si segnala la possibile interazione con fluvoxamina il cui dosaggio era stato aumentato da 100 a 300 mg/die. Delirio, allucinazioni, confusione ed amnesia sono le reazioni avverse più frequentemente segnalate a livello mondiale. Si tratta di reazioni di cui non è nota l'incidenza. In letteratura sono riportati solo dei case report. Pertanto i medici dovrebbero prestare particolare attenzione alla loro insorgenza e segnalarle.

➤ Ticlopidina, discrasie ematiche e tossicità epatica: già nel 2001 avevamo evidenziato i rischi, in particolare a livello ematologico, connessi all'uso della ticlopidina. Anche nel 2002 abbiamo ricevuto un certo numero di segnalazioni di gravi ADR, in particolare ematologiche (19) ed epatiche (17). Fra queste tre casi di morte successivi rispettivamente ad insorgenza di porpora trombotica trombocitopenica, aplasia midollare e ittero colestatico. In considerazione delle gravi segnalazioni inviateci sembra opportuno ricordare che la ticlopidina è un antiaggregante da utilizzare secondo le indicazioni della CUF (nota n. 9):

- in associazione all'ASA per il mese successivo ad angioplastica coronarica con stent;
- nel trattamento della trombosi della vena centrale della retina;
- in alternativa all'ASA in pazienti ipersensibili o con ulcera gastroduodenale o con eventi ischemici recidivanti durante la terapia con ASA.

➤ Telitromicina e disturbi visivi: dopo circa un anno dalla commercializzazione del primo ketolide in Italia un articolo pubblicato sul bollettino FOCUS nel maggio 2002 intitolato "Occhio...alla telitromicina" si rivela particolarmente azzeccato. Nel corso del 2002 abbiamo ricevuto 6 report di reazioni avverse a carico della vista (offuscamento e riduzione della visione, disturbi della visione e diplopia) su un totale di 13 schede di segnalazione. In due dei 6 report la visione offuscata era accompagnata da sonnolenza o senso di testa pesante, in altri due all'offuscamento della visione si è accompagnato una riduzione della visione stessa. I disturbi della visione sono riportati nella scheda tecnica del farmaco come eventi non frequenti (0,1-1%). Le segnalazioni ricevute, così come le segnalazioni contenute nelle banca dati dell'OMS, pur non consentendoci una stima di incidenza suggeriscono una maggiore frequenza di tali eventi.

➤ Infliximab e disordini immunitari: l'infliximab è un anticorpo monoclonale la cui azione farmacologica consiste nel legare selettivamente una proteina TNF $\alpha$  coinvolta in malattie croniche infiammatorie come il morbo di Crohn e l'artrite reumatoide. Le segnalazioni pervenute nel corso del 2002 (28 schede con 60



**GIF**

## **Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza**

reazioni avverse segnalate) evidenziano quanto sia delicato l'equilibrio immunitario dei pazienti trattati con infliximab. Tra le ADR segnalate abbiamo 9 casi di infezioni, tra cui una morte per sepsi, una sclerosi laterale amiotrofica, una reazione lupus eritematoso simile, un caso di linfoma non-Hodgkin ed una leucemia mieloide. Ricordiamo che esattamente un anno fa (febbraio 2002) l'EMEA ha aggiornato il foglietto illustrativo per rinforzare le avvertenze a medici e pazienti sul pericolo di infezioni (vedi anche il case report pubblicato su FOCUS del maggio 2001) e sul peggioramento dell'insufficienza cardiaca (vedi FOCUS del novembre 2001) in corso di trattamento con infliximab.

➤ Rofecoxib e amenorrea: una donna di 34 anni, affetta da artrite lupica, dopo una singola somministrazione di 25 mg di rofecoxib riferiva al suo medico l'insorgenza di amenorrea, successivamente risoltasi. Dopo circa un anno dalla prima somministrazione la paziente assumeva nuovamente una compressa di rofecoxib (sempre da 25 mg) con nuova comparsa di amenorrea. A nostra conoscenza questo è la prima segnalazione di amenorrea legata all'assunzione di un COX-2 inibitore. La relazione causale appare molto forte, anche se si tratta comunque di una singola segnalazione. Si invita, comunque, a prestare attenzione all'eventuale comparsa di tale evento nel corso di terapia con i coxibi.