



SORVEGLIANZE NAZIONALI

ASSUNZIONE PER VIA ORALE DI LAVANDE VAGINALI PRIMA E DOPO L'AVVIO DI UNA CAMPAGNA DI PROMOZIONE TELEVISIVA. LE OSSERVAZIONI EFFETTUATE DAL CAV DI MILANO

Franca Davanzo¹, Laura Settimi², Fabrizio Sesana¹, Giovanni Milanese¹, Pietro Maiozzi², Elisabetta Urbani²,
Luciana Cossa², Maria Luisa Casini³, Fernanda Ferrazin³ e Alma Lisa Rivolta⁴

¹Centro Antiveleni di Milano, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

⁴Centro di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

I preparati ginecologici a base di benzidammina cloridrato (BC), un antinfiammatorio non steroideo, commercializzati dalla principale azienda farmaceutica italiana per la produzione di questa tipologia di prodotti* sono passati nel 2009 dalla categoria medicinali senza obbligo di prescrizione medica ma non da banco a quella di medicinali da banco, rendendo in questo modo possibile la loro promozione attraverso campagne pubblicitarie rivolte al pubblico (1). Un primo intervento pubblicitario è stato basato su uno spot televisivo trasmesso in due periodi successivi: 20 dicembre 2009-2 gennaio 2010; 17-28 gennaio 2010. Nei giorni immediatamente successivi all'inizio della messa in onda dello spot, il Centro Antiveleni (CAV) di Milano, principale centro di riferimento nazionale (2), è stato ripetutamente consultato per errori terapeutici da assunzione per via orale di lavande vaginali della marca pubblicizzata, causati da mancata comprensione della corretta modalità dell'uso. In data 8 gennaio 2010, il CAV di Milano ha trasmesso all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) le osservazioni riferite a 33 casi. Contemporaneamente, il Ministero della Salute ha richiesto la revisione dello spot televisivo allo scopo di evidenziare l'informazione sull'uso tipico dei preparati. Il nuovo spot, rivisto e approvato dal Ministero, è stato trasmesso per la prima volta tra il 21 e il 27 febbraio 2010.

Il CAV di Milano, a seguito delle prime osservazioni effettuate, e anche su richiesta dell'AIFA, ha avviato un piano di lavoro per la caratterizzazione delle esposizioni ai preparati specifici e per seguirne l'andamento temporale. Tale

iniziativa è stata concordata con l'Istituto Superiore di Sanità, nell'ambito del Sistema Informativo dedicato alle Esposizioni Pericolose e alle Intossicazioni (SIEPI) (3). Nel presente contributo vengono descritte le osservazioni effettuate nel corso di questa attività, con aggiornamento al 31 agosto 2010.

Sono stati estratti dal database del SIEPI tutti i casi esposti a preparati ginecologici a base di BC verificatisi nel periodo 2004-08 e notificati al Sistema dal CAV di Milano. I casi verificatisi nel 2009, non ancora acquisiti dal Sistema, sono stati estratti direttamente dall'archivio informatico del CAV e sottoposti alle procedure di revisione e codifica previste dal SIEPI. È stata inoltre attivata una procedura per l'identificazione e la revisione su base mensile dei nuovi casi rilevati a partire dal 1° gennaio 2010. A fini di analisi, la casistica è stata così suddivisa: I gruppo, comprendente i casi esposti tra il 1° gennaio 2004 e il 19 dicembre 2009, periodo antecedente l'avvio delle campagne pubblicitarie; II gruppo, comprendente i casi esposti durante la prima campagna pubblicitaria (20 dicembre 2009-28 gennaio 2010) e, successivamente, sino al 20 febbraio 2010; III gruppo, comprendente i casi esposti durante la seconda campagna pubblicitaria (21-27 febbraio 2010) e, successivamente, sino al 31 agosto 2010. Per il confronto tra gruppi è stato utilizzato il test χ^2 di Pearson. Le analisi sono state effettuate con il software statistico STATA.

Complessivamente, sono stati identificati 201 casi, tutti risultati esposti a preparati ginecologici della marca pubblicizzata. Di questi, 95 sono risultati esposti nel I periodo di osservazione, 56 nel II e 50 nel III. Il

rapporto tra numero di casi e periodo di osservazione espresso in giorni, è passato da 0,04 casi/die (I periodo) a 0,9 e 0,3 casi/die (I e II periodo, rispettivamente). Come evidenziato in Figura, nel I periodo, comprendente sei annualità, la numerosità della casistica è oscillata tra 0 e 4 casi mensili e tra 6 e 20 casi annui; nel II periodo sono stati rilevati 50 casi verificatisi nel corso della prima campagna pubblicitaria (20 dicembre 2009-28 gennaio 2010), pari a 1,8 casi/die, e 5 casi esposti tra il 1° e il 20 febbraio, pari a 0,2 casi/die; nel III periodo di osservazione, 7 casi sono stati rilevati durante la seconda campagna pubblicitaria (21-27 febbraio), pari a 1,0 casi/die. Successivamente, sono stati rilevati 12 casi nel mese di marzo, pari a 0,4 casi/die, 4 nel mese di aprile, pari a 0,1 casi/die, 11 nel mese di maggio, pari a 0,3 casi/die, 6 nel mese di giugno, pari a 0,3 casi/die, e 5 nei mesi di luglio e agosto, pari a 0,2 casi/die, rispettivamente. La casistica esaminata è pervenuta al CAV dall'intero territorio nazionale, senza variazioni nel corso del tempo. Le regioni con il numero più elevato di casi sono state: Lombardia (n. 58, 30%), Veneto (n. 24, 12%), Emilia-Romagna (n. 20, 10%), Puglia e Toscana (n. 15, 7%, rispettivamente). Analogamente, la distribuzione per tipologia di richiedente delle consulenze telefoniche è rimasta invariata nel tempo. Nel dettaglio, le richieste sono costantemente pervenute per circa il 55% (n. 111) dei casi da utenti extraospedalieri, principalmente cittadini (n. 65, 32%) e medici (n. 25, 12%), e per il 45% (n. 90) da servizi ospedalieri, principalmente Pronto Soccorso (n. 81, 40%). Tutti i casi esaminati sono risultati esposti in modo accidentale per via orale ai prodotti della marca ►

(*) Preparati ginecologici denominati Tantum Rosa, prodotti e commercializzati dalle Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco (ACRAF) Spa

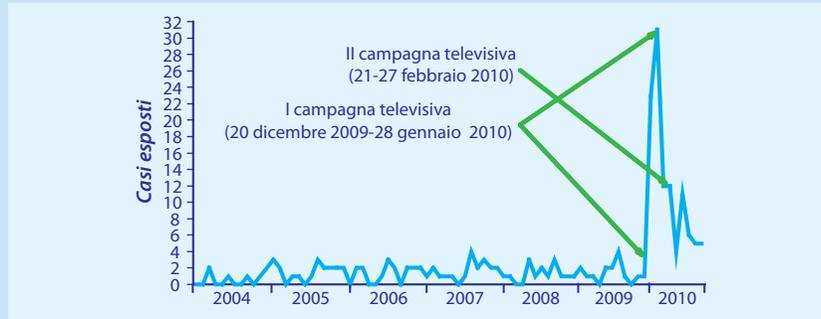


Figura - Andamento annuale e mensile delle consulenze effettuate dal CAV di Milano per esposizioni a preparati ginecologici a base di benzidamina cloridrato verificatesi tra il 1° gennaio 2004 e il 31 agosto 2010

pubblicizzata. Il preparato commerciale più frequentemente rilevato è stato quello in formulazione granulata da 500 mg in bustine monodose da sciogliere in acqua, per il quale sono stati rilevati 185 casi di esposizione, pari al 92% dell'intera casistica.

Come mostrato in Tabella, dopo l'avvio della campagna televisiva la casistica ha presentato variazioni nella distribuzione per genere, circostanza di esposizione e frequenza di intossicazioni. Per quanto riguarda il genere, è stato osservato un incremento della frequenza relativa dei soggetti di genere femminile, passati dal 77% nel I periodo al 91% e 95% nei successivi due ($\chi^2=9,2623$, $gl=2$, $p < 0,006$); la distribuzione per circostanza di esposizione ha evidenziato un incremento

della proporzione di soggetti esposti per errore terapeutico da assunzione per via orale del farmaco, passati dal 14% nel I periodo, al 75% e 66% nei due periodi successivi ($\chi^2=77,9162$, $gl=2$, $p < 0,001$). La percentuale di soggetti con segni e sintomi associati all'esposizione è passata dal 26%, rilevato nel I periodo, al 57% e 50% nei periodi successivi ($\chi^2=10,3981$, $gl=2$, $p < 0,001$). Complessivamente, i casi di intossicazione sono stati 82, dei quali 72 (90%) di gravità lieve e 9 (10%) di gravità moderata. Per questi ultimi, le manifestazioni cliniche più frequentemente rilevate hanno compreso allucinazioni (6 casi), vertigini (3 casi), rallentamento motorio (2 casi), pirosi retrosternale e riduzione *visus* (1 caso, rispettivamente).

La problematica relativa all'errata via di assunzione di questi preparati ginecologici è stata sollevata a livello europeo (4) e altri Stati Membri hanno dichiarato di aver ricevuto notifiche di errori di somministrazione con medicinali ginecologici contenenti BC. In particolare, in uno studio condotto in Spagna, è stata documentata un'elevata frequenza di errori terapeutici per errata via di somministrazione tra gli esposti a preparati ginecologici contenenti BC (5). In Italia, tale modalità di esposizione è risultata poco frequente prima dell'avvio delle campagne pubblicitarie televisive per la promozione di preparati ginecologici della principale marca presente sul mercato, mentre la proporzione di casi esposti a questi prodotti per via orale a seguito di errore terapeutico è aumentata in modo rilevante dopo la loro pubblicizzazione. Nell'insieme, i dati disponibili indicano l'opportunità di un'attenta verifica delle modalità di promozione pubblicitaria di preparati ginecologici contenenti BC, al fine di garantire una chiara comunicazione sulle corrette modalità di utilizzo. ■

Ringraziamenti

Si ringrazia il Centro Antiveleni di Milano che ha collaborato alla raccolta dati: Tiziana Della Puppa, Marcello Ferruzzi, Angelo Roberto Travaglia, Francesca Assisi, Paola Angela Moro, Rossana Borghini, Maurizio Bissoli, Ilaria Rebutti, Valeria Dimasi, Michele Chiericozzi, Joanneh Georgatos, Paolo Severgnini.

Tabella - Principali caratteristiche dei casi esposti a preparati ginecologici a base di benzidamina cloridrato rilevati prima e dopo l'avvio delle campagne di promozione televisiva. CAV di Milano, 1° gennaio 2004-31 agosto 2010

Variabile	I periodo		II periodo		III periodo		Totale	
	1° gennaio 2004 19 dicembre 2009		20 dicembre 2009 20 febbraio 2010		21 febbraio 2010 31 agosto 2010		1° gennaio 2004 31 agosto 2010	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Genere								
Maschile	20	21,1	5	8,9	3	6,0	28	13,9
Femminile	73	76,8	51	91,1	47	94,0	171	85,1
Non noto	2	2,1	-	-	-	-	2	1,0
Età								
Età mediana (min-max)	30	(1-94)	34	(1-89)	27	(4-78)	29	(1-94)
>5	11	11,6	1	1,8	2	4,0	14	7,0
5-13	5	5,3	-	-	2	4,0	7	3,5
14-19	8	8,4	2	3,6	7	14,0	17	8,5
>19	66	69,5	52	92,9	37	74,0	155	77,1
Non nota	5	5,3	1	1,8	2	4,0	8	4,0
Circostanza								
Accidentale generico	34	35,8	4	7,1	5	10,0	43	21,4
Errore terapeutico per farmaco	48	50,5	10	17,8	12	24,0	70	34,8
via di somministrazione	13	13,7	42	75,1	33	66,0	88	43,8
Effetti clinici associati								
Assenti	70	73,7	24	42,9	25	50,0	119	59,2
Presenti	25	26,4	32	57,1	25	50,0	82	40,8
lievi	24	25,3	28	50,0	21	42,0	73	36,3
moderati	1	1,0	4	7,1	4	8,0	9	7,6

Riferimenti bibliografici

1. Italia. *Gazzetta Ufficiale* n. 90, 18 aprile 2009. Supplemento ordinario n. 53.
2. Mucci N, Alessi M, Binetti R, *et al.* Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri Antiveneni. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42(3):268-76.
3. Settini L, Davanzo F, Marcello I, *et al.* Implementazione di una nuova sorveglianza delle esposizioni pericolose. *Not Ist Super Sanità* 2008;21(4):3-9.
4. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). September 2010 plenary meeting. Montly Report - Issue number: 1009 (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097444.pdf).
5. Ballestros S, Ramon MF, Martinez-Arrita R. Ingestion of benzydamine-containing vaginal preparation. *Clin Toxicol* 2009;47:145-9.

STUDI DAL TERRITORIO

IL CONSUMO DI ALCOL IN GRAVIDANZA, AZIENDA ULSS 9 DI TREVISO - 2010

Giuseppe Battistella¹, Stefania Bazzo², Mery Bottarel³, Loredana Czerwinsky Domenis², Giuliana Moino⁴ e Patrizia Riscica⁴

¹Servizio di Statistica ed Epidemiologia, Azienda ULSS 9 Treviso

²Università degli Studi di Trieste

³Unità Operativa Complessa di Ginecologia ed Ostetricia, Azienda ULSS 9 Treviso

⁴Servizio di Alcolologia, Azienda ULSS 9 Treviso

Il consumo di alcol in gravidanza, ed i correlati difetti alla nascita, sono ritenuti uno dei maggiori problemi di sanità pubblica nella maggior parte dei Paesi del mondo (1). Il consumo di alcol in gravidanza è un fattore di rischio di successivi problemi mentali del nascituro, anche a dosi inferiori ad un bicchiere alla settimana. Il consumo moderato di alcol in gravidanza, di 1-2 bicchieri al giorno, è associato a disturbi dell'attenzione e del comportamento nell'infanzia (2). Ad alte dosi ripetitive vi è la probabilità del 6-10% che il feto sviluppi la sindrome feto-alcolica (difetti di crescita, dismorfismi cranio-facciali specifici, ritardo mentale, problemi comportamentali ed altre anomalie maggiori). Per dosi ripetitive moderate, invece, c'è il rischio di "effetti alcolici", quali moderata disabilità intellettiva, disturbi della crescita ed anomalie del comportamento, per il *binge drinking* (saltuario consumo di elevate dosi di alcol con finalità di "sballo" o ubriacatura) il bambino corre il rischio di moderati deficit intellettivi (3). Nel mondo occidentale l'uso di alcol in gravidanza è la principale causa prevenibile di ritardo mentale nel bambino (4) e l'astensione totale appare l'unica modalità di prevenzione dei suoi effetti teratogeni.

In Veneto, il consumo di bevande alcoliche è molto diffuso, ma finora non sono state condotte indagini per verificare la dimensione e le caratteristiche del fenomeno in gravidanza.

Nel 2010, l'Azienda ULSS di Treviso (412.000 residenti), in collaborazione con l'Università degli Studi di Trieste, ha realizzato, tramite un questionario,

un'indagine conoscitiva sulle gravide che si sono presentate in un mese nei reparti d'ostetricia presenti nel territorio. Gli obiettivi erano stimare la frequenza e l'intensità del problema e fornire elementi per indirizzare le politiche della prevenzione del danno da consumo di alcol in gravidanza.

L'indagine s'inserisce all'interno di un più ampio progetto di ricerca sul consumo di alcol in diversi gruppi di popolazione, tra cui adolescenti e giovani, che saranno i futuri genitori.

Inoltre, con un'intervista strutturata, sono stati indagati conoscenze ed atteggiamenti degli operatori del percorso nascita, dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta.

Alle indagini è seguito un intervento di marketing sociale e l'attivazione di un percorso di formazione per il personale sanitario, la cui efficacia sarà valutata nel 2011 tramite la ripetizione del *survey* e il confronto dei risultati.

La stima del consumo di alcol in gravidanza presenta varie difficoltà e gli strumenti disponibili tendono a sottostimarli (5). Nel nostro studio abbiamo somministrato un questionario costituito da 89 *item* sui caratteri socio-demografici, sulla soddisfazione per vari aspetti della vita, sulla percezione valoriale del benessere, sulla conoscenza dei fattori di rischio/salute in gravidanza, sulle abitudini familiari di consumo di bevande, sulla frequenza del consumo di alcol prima della gravidanza, sul consumo di alcol in gravidanza con il test AUDIT C a 3 *item* (6, 7), sulle convinzioni dell'effetto dell'alcol, sulle informazioni ricevute e relative fonti su alcol e gravidanza.

Il questionario è stato somministrato da ostetriche, dopo una formazione specifica, a tutte le donne che si sono presentate all'Ospedale Regionale di Treviso ed all'Ospedale di Oderzo in occasione del monitoraggio ostetrico alla 38^a settimana dal 7 aprile 2010 al 7 maggio 2010. Il *data-entry* è stato fatto con EpiData, l'analisi con SPSS 13 e con WinPEPI 10.0. La forza delle associazioni fra due variabili è stata stimata con l'Odds Ratio (OR), mentre quando una delle due variabili poteva assumere più valori crescenti è stato utilizzato il Generalized Odds Ratio (GOR). Allo scopo di verificare un'associazione tra due variabili con valori crescenti è stato utilizzato il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman (ρ). Quando il valore di questo test è positivo al crescere di un valore cresce anche l'altro, quando è negativo al crescere di uno l'altro diminuisce.

I questionari raccolti sono stati 228 e non si è registrato nessun rifiuto. La composizione del gruppo di intervistate era prevalentemente italiana (17,1% di nazionalità straniera). L'età media delle donne italiane è 34,1 (Deviazione Standard - DS 4,8), delle straniere 28,9 (DS 4,5). L'84% risiede in uno dei Comuni dell'Azienda ULSS di Treviso. Il 96% convive con il partner, il 47% con uno o più figli, il 3,5% con altri parenti, il 2,6% con parenti del partner. Si stima che il 53% fosse presumibilmente alla prima gravidanza. Per quanto attiene al consumo di alcol, il 65,5% del campione beveva prima della gravidanza (IC 95 58,8-71,5) e il 33,6% riferisce d'aver consumato alcol in gravidanza (IC 95 27,4-40,3). Al contrario, il 46,6% di chi consumava alcolici ha cessato il con- ►