

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Metanalisi degli effetti dei farmaci antipertensivi sull'incidenza di eventi

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A  
**Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses**

*J Hypertens 2015; 33:1321-41*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Una metanalisi recentemente pubblicata ha riportato gli effetti sugli eventi cardiovascolari delle cinque principali classi di farmaci antipertensivi rispetto a placebo. Tuttavia, le possibili differenze sull'efficacia delle diverse terapie possono essere stimate correttamente solo con confronti *head-to-head* tra le differenti classi di farmaci. È stata perciò condotta una metanalisi su tutti i trial randomizzati controllati nei quali almeno due farmaci antipertensivi, appartenenti a una diversa classe farmacologica, sono stati confrontati tra loro, esclusivamente in coorti di pazienti ipertesi o in cui almeno il 40% dei pazienti inclusi era iperteso.

#### Metodi

La ricerca è stata effettuata in PubMed e nel Cochrane Collaboration Library database, considerando il periodo tra il 1966 e la fine di agosto 2014. I trial dovevano essere randomizzati e aver arruolato soggetti con ipertensione (pressione sistolica  $\geq 140$  o pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg, o in terapia antipertensiva) o almeno il 40% di soggetti ipertesi escludendo trial condotti su infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca, ictus acuto e pazienti in dialisi; il protocollo doveva prevedere la rilevazione di almeno un tipo di evento cardiovascolare come end point primario o secondario; dovevano esserci valori pressori disponibili durante il follow-up e questo doveva durare almeno 6 mesi durante i quali dovevano essere stati rilevati almeno 5 eventi. Sono stati esclusi tutti i trial che confrontavano un farmaco attivo con il placebo e inclusi solo quelli in cui erano specificamente confrontati almeno due farmaci, appartenenti a differenti classi di agenti antipertensivi (diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina [ARB]). Sono stati considerati sette eventi predeterminati: ictus (fatale e non fatale), eventi di malattia coronarica (CHD) (morte coronarica e infarto miocardico non fatale), ospedalizzazioni per insufficien-

za cardiaca, eventi cardiovascolari maggiori come end point composito di ictus e CHD; eventi cardiovascolari maggiori come end point composito di ictus, CHD e insufficienza cardiaca, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause. I rischi relativi (RR) e i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC) per ogni trial, calcolati con il metodo Mantel-Haenszel, sono stati pesati per il numero dei pazienti e della durata del follow-up, e combinati utilizzando un modello a effetti casuali. È stato scelto di utilizzare questo modello per rifiutare l'ipotesi che i pazienti dei singoli trial fossero campionati da popolazione in cui l'intervento aveva lo stesso effetto quantitativo. Tuttavia, è stata stimata anche la porzione di incoerenza tra gli studi non spiegata dal caso attraverso le statistiche  $I^2$  e Chi-quadrato, e ogni volta che  $p$  era maggiore di 0,1 è stato utilizzato il modello a effetti fissi come analisi di sensibilità. L'eterogeneità è stata considerata bassa quando  $I^2$  era fra 0 e 25%, intermedia fra il 25 e il 75%, e alta sopra il 75%.

#### Risultati

La ricerca ha identificato 50 trial per 58 comparazioni di due farmaci, per un totale di 247.006 pazienti seguiti per una media di 4,17 anni (1.029.768 anni-paziente).

#### Diuretici vs altre classi di farmaci

Nel confronto fra diuretici e beta-bloccanti, non si sono evidenziate differenze significative nel rischio di qualsiasi evento. L'eterogeneità era da bassa a moderata per tutti gli eventi. L'uso di un modello a effetti fissi ha modificato solo in minima parte i valori di RR ma, nel caso di evento composito di ictus, CHD e insufficienza cardiaca, il modello a effetti fissi ha modificato un RR non significativo (RR 0,86; IC 95% 0,73-1,02) in uno significativo (RR 0,88; 0,78-0,99).

Nel confronto fra diuretici e terapie a base di calcio-antagonisti, gli RR non hanno mostrato differenze significative nel rischio di qualsiasi evento eccetto per l'insufficienza cardiaca, con un rischio significativamente più basso del 22% nel gruppo in trattamento con diuretico. Lo studio ALLHAT ha influenzato fortemente il dato, ma limitatamente alla stima di morte cardiovascolare.

Nel confronto fra diuretici e trattamenti a base di ACE-inibitori non sono emerse differenze significative nel rischio di qualsiasi evento fra i due gruppi di trattamento.

#### Beta-bloccanti vs altre classi di farmaci

Mentre nel confronto fra beta-bloccanti e diuretici con il modello a effetti casuali le differenze evidenziate nel rischio di qualsiasi evento non erano significative, nel confronto con calcio-antagonisti il rischio di ictus era significativamente più elevato (25%) con i beta-bloccanti.

Tutti gli altri eventi non erano significativamente differenti tra i due trattamenti. L'eterogeneità era minima per l'ictus e l'utilizzo del modello a effetti fissi ha confermato la stima di RR 1,25 (1,11-1,40). L'utilizzo del modello a effetti fissi per valutare l'RR dell'end point composito di ictus e di CHD ha mostrato un rischio significativamente più elevato per i beta-bloccanti (RR 1,11; 1,04-1,19), mentre il modello a effetti casuali ha mostrato un rischio non significativo (RR 1,11; 0,97-1,26). Diverse meta-analisi, ciascuna comprendente solo due trial, che hanno confrontato il trattamento a base di beta-bloccanti sia vs ACE-inibitori che vs ARB, rimangono di incerta interpretazione. Il confronto fra beta-bloccanti e ACE-inibitori non ha rivelato alcuna differenza significativa, mentre il confronto con ARB ha rivelato un rischio di ictus significativamente più elevato (35%) nei pazienti in trattamento con beta-bloccanti. Il confronto fra beta-bloccanti e il gruppo combinato di agenti ad azione RAS ha confermato una differenza significativa limitata per l'ictus (RR 1,32; 1,13-1,54), sia con l'uso del modello a effetti fissi che con quello a effetti casuali.

La combinazione di tutti i trial in cui i beta-bloccanti sono stati confrontati con terapie a base di qualsiasi altra classe di farmaci ha confermato un rischio di ictus significativamente più alto (23%) con i beta-bloccanti rispetto agli altri agenti considerati insieme.

#### Calcio-antagonisti vs altre classi di farmaci

I trattamenti a base di calcio-antagonisti e ACE-inibitori erano associati a rischi non significativamente diversi per tutti gli eventi studiati, ad eccezione di ictus ed insufficienza cardiaca. Un rischio minore di ictus con calcio-antagonisti non ha raggiunto la significatività statistica quando è stato utilizzato il modello a effetti casuali, ma è diventato significativo con il modello a effetti fissi (RR 0,90; 0,82-0,99). Al contrario, il rischio di insufficienza cardiaca è stato del 21% più frequente con calcio-antagonisti, evidenza confermata dall'applicazione di un modello a effetti fissi. L'eterogeneità fra i trial era moderata per gli eventi CHD e compositi, bassa per ictus, insufficienza cardiaca e morte. Comparando calcio-antagonisti con ARB era possibile anche rilevare un'incidenza significativamente più alta di insufficienza cardiaca (27%). Tuttavia, il rischio più basso di CHD con calcio-antagonisti rispetto ad ARB ha raggiunto la significatività statistica quando è stato utilizzato un modello a effetti fissi (RR 0,87; 0,76-0,99). Il confronto fra calcio-antagonisti e bloccanti RAS ha confermato un rischio significativamente più elevato di insufficienza cardiaca con calcio-antagonisti, ma anche un rischio minore di ictus, che ha raggiunto la significatività statistica sia con i modelli a effetti fissi che a effetti casuali (RR 0,90; 0,82-0,98).

Una grande meta-analisi combinata che confrontava il trattamento a base di calcio-antagonisti con qualsiasi altra terapia ha mostrato un'incidenza significativamente minore (12%) di ictus e un'incidenza significativamente maggiore (19%) di insufficienza cardiaca con il tratta-

mento a base di calcio-antagonisti. Anche il rischio di mortalità per tutte le cause era leggermente (3%), ma significativamente inferiore, con i calcio-antagonisti. Non si sono evidenziate differenze significative per gli altri eventi.

#### ACE-inibitori vs altre classi di farmaci

Il confronto fra il trattamento a base di ACE-inibitori e ARB ha mostrato come le due terapie abbiano lo stesso effetto su tutti gli eventi. Tuttavia, 17.118 dei 17.728 pazienti provenivano dallo studio ONTARGET, quindi la meta-analisi ha rispecchiato sostanzialmente i risultati di un solo trial. Una meta-analisi dei trial che confrontavano trattamenti a base di ACE-inibitori con qualsiasi altro farmaco antipertensivo ha mostrato che i due tipi di trattamento non erano associati a differenze nel rischio di qualunque evento, eccetto per ictus e CHD. Infatti, il trattamento con ACE-inibitori era associato ad un leggero, ma significativo, aumento del rischio di ictus (RR 1,08; 1,01-1,14) e a una modesta, ma significativa, riduzione del rischio di CHD (RR 0,91; 0,83-0,99).

#### Bloccanti dei recettori dell'angiotensina vs altre classi di farmaci

Il confronto fra terapia a base di ARB con tutte le altre classi di farmaci non ha mostrato una variazione significativamente differente nel rapporto di rischio per tutti gli eventi, eccetto che per gli eventi CHD, per i quali si è evidenziato un rischio del 10% più alto con ARB, che ha raggiunto la significatività statistica con l'utilizzo del modello a effetti fissi (RR 1,10; 1,01-1,19).

#### **Discussione**

Come illustrato in questo studio, il risultato ampiamente predominante delle comparazioni disponibili fra molteplici terapie è che non vi sono differenze significative fra classi di farmaci per la maggior parte degli eventi, e questo nonostante la maggior parte dei confronti siano stati effettuati su un gran numero di pazienti ed eventi, quindi con una notevole potenza statistica. Tuttavia, come presentato nei risultati, ci sono alcune differenze consistenti che non possono essere trascurate. Di conseguenza, il quadro che emerge da un'indagine critica e completa di tutte le evidenze disponibili non può supportare uno specifico paradigma di trattamento. Indubbiamente, ci sono classi di composti, come i calcio-antagonisti, che appaiono più efficaci nella prevenzione dell'ictus; altre classi, come gli ACE-inibitori, che appaiono più efficaci contro il rischio di CHD; e altre classi che appaiono sicuramente più efficaci nella prevenzione dell'insorgenza di scompenso cardiaco, come i bloccanti RAS e, in particolare, i diuretici. Questo potrebbe rappresentare una guida alla scelta del farmaco quando un evento specifico è l'obiettivo prevalente di un trattamento, ma nella comune pratica antipertensiva il trattamento è indirizzato alla prevenzione di un evento cardiovascolare di cui non è possibile prevedere il tipo o la localizzazione.

In conclusione, l'obiettivo principale del trattamento an-

tipertensivo è la riduzione della pressione arteriosa, e l'efficacia del trattamento in termini di controllo pressorio è un target che può essere raggiunto con un'attenta indagine del singolo paziente, essendo l'effetto sulla pressione e la tollerabilità individuale diversi per i vari agenti. Le sottili differenze negli effetti delle varie classi di farmaci sugli eventi diversi possono suggerire qualche scelta quando, nel continuum di malattia cardiovascolare, è più probabile che si verifichi un tipo di evento, oppure, nei casi frequenti in cui viene utilizzata una terapia combinata, possono suggerire quale combinazione di agenti scegliere che abbiano efficacia complementare sui diversi eventi cardiovascolari.

## Basi genomiche delle reazioni avverse ai farmaci: sviluppi recenti e focus sul ruolo delle differenze etniche

Ling Chan S, Jin S, Loh M, Brunham LR  
**Progress in understanding the genomic basis for adverse drug reactions: a comprehensive review and focus on the role of ethnicity**  
*Pharmacogenomics*, pubblicato on line il 15 maggio 2015

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) sono una delle cause maggiori ed evitabili di morbilità e mortalità. La variabilità genomica trasmessa alla progenie attraverso la linea geminale contribuisce alle differenze interindividuali nella risposta ai farmaci e nel rischio di ADR. Comprendere le basi genomiche di questi eventi è uno dei principali obiettivi della farmacogenomica. Inizialmente, essa si è basata principalmente su studi di associazione, concentrandosi su singoli geni con ruoli noti in farmacocinetica o in farmacodinamica. Con i miglioramenti nella tecnologia di genotipizzazione e nelle indagini genetiche delle malattie comuni, gli studi di associazione *genome-wide* (*genome-wide association studies*, GWAS) sono stati sempre più utilizzati per fornire una visione più completa del quadro genomico della risposta ai farmaci.

L'obiettivo del presente lavoro è di condurre una revisione sistematica dei GWAS di ADR, pubblicati a partire dal 2010, per identificare i trend e le tematiche emergenti. È stata effettuata una revisione completa della letteratura per identificare gli studi GWAS che hanno esaminato i fenotipi delle/di ADR dal 2010 ad oggi, utilizzando sia il catalogo GWAS del *National Human Genome Research Institute* degli Stati Uniti, sia PubMed. Sono state identificate 560 pubblicazioni e, dopo revisione manuale, sono stati selezionati 55 articoli di ricerca che descrivono uno GWAS di un fenotipo di ADR.

#### Dimensioni campionarie dei GWAS di ADR

A differenza dei GWAS su malattie comuni, che generalmente richiedono migliaia di casi e di controlli, i GWAS sulla risposta ai farmaci sono stati in grado di rilevare i loci significativamente associati con ADR utilizzando campioni di piccole dimensioni, spesso solo dozzine di casi e centinaia di controlli. Sulla base dei 38 studi, risultanti dalla revisione effettuata, che riportavano variazioni con  $p \text{ value} < 5 \times 10^{-7}$ , la dimensione media del campione delle coorti era di 829 individui (range 47-5609) con un numero mediano di 117 individui (range 14-1675).

La dimensione campionaria più piccola con cui si è potuta riscontrare un'associazione significativa con l'allele HLA-B\*58:01 ( $p=5,39 \times 10^{-12}$  e *odds ratio* (OR) pari a

63) si è avuta in uno studio sulla sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) associate all'uso di allopurinolo, che ha incluso 14 casi e 991 controlli sani e non trattati.

Queste osservazioni suggeriscono che i GWAS di ADR continuano a essere caratterizzati da campioni di dimensioni notevolmente inferiori rispetto a quelle normalmente utilizzate per studi sulle malattie comuni. In effetti, la dimensione media del campione per i GWAS su ADR (inclusi quelli con o senza *lead SNP*,  $p < 5 \times 10^{-7}$ ) è di 457 individui rispetto a 2389 nei GWAS su malattie comuni (sulla base di GWAS non farmacogenomici nel catalogo GWAS, Mann-Whitney U  $p = 6,1 \times 10^{-15}$ ).

### Replicazione indipendente

Poiché esiste la possibilità di rilevazione di falsi positivi negli studi di associazione genetica, in particolare quando si utilizzano campioni di piccole dimensioni, è essenziale la replicazione dei risultati ottenuti in coorti indipendenti. Un approccio comune è quello di usare un disegno di studio a due fasi, in cui i loci identificati inizialmente vengono successivamente testati in una seconda coorte indipendente. Questo aspetto è difficoltoso in farmacogenomica a causa della bassa incidenza di molti fenotipi delle ADR, della loro classificazione clinica molto spesso non standardizzata.

Infatti, 13 dei 38 studi (34%) non includevano replicazione indipendente dei dati. In alcuni casi, i *lead SNP* scoperti mediante GWAS sono stati convalidati utilizzando successivamente campioni di replicazione più piccoli. In particolare, alcuni studi recenti hanno incluso la replicazione in un secondo GWAS o sono stati replicati da altri gruppi di ricerca utilizzando pazienti appartenenti allo stesso gruppo etnico della popolazione *iniziale* o in coorti di etnie diverse, fornendo così solide evidenze per la robustezza e la generalizzabilità di questi risultati. Una strategia per aumentare ulteriormente il numero di pazienti disponibili per lo studio è quella di combinare popolazioni sane non trattate con coorti in terapia farmacologica. Questo approccio è stato utilizzato con successo negli studi su agranulocitosi indotta da clozapina, SJS/TEN farmaco-indotta e reazioni di ipersensibilità da carbamazepina (CBZ), e può aumentare la potenza statistica per rilevare un'associazione in presenza di un numero limitato di casi di ADR e di controlli in terapia farmacologica. Inoltre esso risulta essere il più utile nei casi in cui la prevalenza dell'ADR è bassa, e la percentuale dei controlli sani che avrebbero sviluppato ADR se avessero assunto farmaci, risulta proporzionalmente piccola.

### Le ADR sono generalmente fenomeni immunologici?

Molte ADR rappresentano fenomeni immunologici dovuti a una interazione tra principi attivi e molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) nell'ospite. Di conseguenza, molte delle associazioni rilevate nei primi GWAS di ADR erano con alleli HLA nella regione MHC del cromosoma

6. Un esempio eclatante è l'associazione tra ipersensibilità indotta da abacavir e HLA-B\*57:01, rilevata nel 2002 da due gruppi di ricerca indipendenti.

Successivamente, lo screening per HLA-B\*57:01 nei pazienti HIV positivi ha dimostrato di ridurre il rischio di ipersensibilità indotta da abacavir, e il test per HLA-B\*57:01 è ora eseguito di routine in molte giurisdizioni prima di iniziare la somministrazione di questo farmaco. Un altro dei primi esempi di ADR immuno-mediata è l'associazione tra HLA-B\*15:02 e SJS/TEN indotta da CBZ. Questa associazione è stata la prima ad essere segnalata con un OR di 2,504 nell'etnia cinese Han a Taiwan. L'associazione è stata successivamente validata in altre popolazioni asiatiche, tra cui quella thailandese e malese.

In contrasto con questi primi risultati, si nota che solo 10 dei 38 loci (26%) associati ad ADR nei GWAS pubblicati dal 2010 sono riconducibili ad alleli HLA. Tra questi HLA-B\*13:01 associato alla sindrome di ipersensibilità indotta da dapsona, LA-A\*31:01 associato alle reazioni di ipersensibilità indotte da CBZ e HLA-DQA1-HLA-DRB1 associati alla pancreatite indotta da tiopurina.

In particolare, tutte queste ADR rappresentano fenotipi di ipersensibilità al farmaco. Questi risultati suggeriscono che può essere possibile prevedere a priori quali ADR hanno più probabilità di avere associazioni con molecole HLA in base alla natura del fenotipo clinico. Una caratteristica rilevante di questi loci HLA associati ad ADR è l'alto OR che essi conferiscono. In effetti, l'OR mediano per loci HLA associati a reazioni avverse è 5,3, rispetto a 2,9 per i loci non-HLA ADR (*Mann Whitney Exact*  $p = 0,03$ ). L'effetto altamente penetrante di questi loci HLA suggerisce che tali ipersensibilità al farmaco siano a carattere monogenico, rispetto alla natura poligenica delle ADR non immuno-mediate.

In contrasto con gli studi sopra descritti, negli studi su ADR non immuno-mediate sono tipicamente riportate associazioni con loci fuori dalla regione codificante per le proteine MHC. Questi risultati suggeriscono che, diversamente dalla tendenza osservata nei primi GWAS di ADR, la maggior parte delle reazioni avverse, per le quali è stata identificata la base genomica, non è un fenomeno immunologico.

### La maggior parte dei marker di ADR si trovano in regioni del genoma non codificanti

Un tema importante che emerge dai GWAS sulle patologie comuni è che la stragrande maggioranza (>90%) delle varianti associate alla malattia si trovano nelle regioni non codificanti del genoma, suggerendo l'esistenza di meccanismi regolatori epigenetici legati alla malattia e ponendo sfide importanti per l'indagine dei meccanismi biologici alla base di queste associazioni cliniche. Tuttavia, non è ancora chiaro se la stessa osservazione sia valida nei GWAS di ADR.

L'immediata fiducia negli studi di farmacogenomica che si concentrano su varianti funzionali note, può aver influenzato in maniera non corretta l'analisi dei loci far-

macrogenomici facendo prediligere varianti codificanti e funzionali. Nella revisione dei GWAS di ADR effettuati dal 2010, si nota che solo 9 delle 51 (18%) varianti genomiche individuate sono codificanti (incluse 8 varianti non sinonime e una variante sinonima), mentre 42 (82%) sono varianti non codificanti. Questi dati indicano che, se visto dalla prospettiva relativamente imparziale dei GWAS, il panorama genetico delle ADR è simile a quello delle malattie comuni per quanto riguarda la probabilità di trovare un'associazione con SNP in una regione codificante vs non codificante del genoma.

Tradurre i risultati dei GWAS in un contesto biologico con conseguenze sulla pratica clinica richiederà la capacità di comprendere i meccanismi attraverso i quali le varianti rilevate nei GWAS influenzano la risposta ai farmaci e la conferma della causalità delle associazioni descritte (nesso di causalità diretto o presenza di varianti in *linkage disequilibrium* con quella coinvolta funzionalmente). Una ipotesi intuitiva è che queste varianti non codificanti possano influenzare l'espressione del gene attraverso meccanismi regolatori. Il recente progresso nella mappatura delle regioni regolatorie del genoma ha ampliato la comprensione del ruolo del DNA non codificante nella patogenesi delle malattie. Per i GWAS delle malattie comuni, il 36,3% degli SNP non codificanti si localizza in siti di ipersensibilità alla DNasi, regioni del genoma ritenute importanti nel legame dei fattori di trascrizione e nella regolazione dei geni.

È stato scoperto che il 46,2% degli SNP di ADR da GWAS si localizza in siti di ipersensibilità alla DNasi (*chi-quadro*  $p=0,3$  vs GWASNP di malattia comune). Questo suggerisce che, come nel caso di GWAS-SNP associati a malattie comuni, è probabile che una parte sostanziale degli SNP non codificanti associati ad ADR eserciti effetti attraverso un meccanismo di regolazione.

### Conclusioni

L'applicazione degli studi di associazione *genome-wide* al campo della farmacogenomica ha determinato un rapido avanzamento nella comprensione della base genomica di specifiche ADR. In particolare, sono stati scoperti negli ultimi anni molti più loci non-HLA per ADR. Mentre molti di questi loci hanno una significatività statistica robusta per quanto riguarda la loro associazione con un fenotipo di ADR, la maggior parte sono situati in regioni del genoma non codificanti, e il loro significato biologico deve essere ancora determinato. Saranno essenziali approcci per comprendere i meccanismi molecolari alla base di queste associazioni, individuando le varianti causali e distinguendo gli effetti reali da falsi positivi, per sfruttare appieno il valore di questi risultati anche in termini di traslazione clinica.

## Terapie di auto-prescrizione e ruolo del farmacista

Rutter P

### Role of community pharmacists in patients' self-care and self-medication

*Integrated Pharmacy Research and Practice* 2015; 4:57-65

### RIASSUNTO

#### Cos'è la self-care?

Fondamentalmente, il concetto di "self-care" affida agli individui la responsabilità della propria salute e del proprio benessere. Molti autori hanno descritto gli elementi costitutivi di questo approccio e, mentre non esiste una definizione universalmente riconosciuta, è chiaro che la *self-care* è vista come un concetto ampio che comprende le attività per stabilire e mantenere la salute attraverso la prevenzione di malattie. La *self-care* è stata descritta come un *continuum*, a partire da scelte individuali di benessere (ad esempio, fare esercizio fisico) fino alla gestione attiva della propria salute (ad esempio, l'auto-medicazione). L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la *self-care* come "la capacità degli individui, delle famiglie e delle comunità di promuovere la salute, prevenire le malattie e mantenere la salute stessa gestendo la malattia e la disabilità, con o senza il supporto di un fornitore di assistenza sanitaria".

#### Cos'è la self-medication?

La "self-medication" o automedicazione è solo un elemento della *self-care* e può essere definito come la selezione e l'uso di farmaci da parte di individui per il trattamento di una malattia auto-riconosciuta o dei suoi sintomi. I farmaci di auto-medicazione sono comunemente noti come farmaci "over-the-counter" (OTC) o farmaci senza obbligo di prescrizione (SOP).

Per la maggior parte dei farmaci acquistati senza ricetta medica, il consumatore utilizza le informazioni del prodotto presenti sulla confezione per prendere una decisione informata. Per facilitare questo processo, il consumatore può chiedere aiuto presso il punto di acquisto. Se i farmaci sono acquistati nelle farmacie, il personale è in una posizione di forza per facilitare la *self-care* e il processo decisionale da parte dei consumatori, poiché nella maggior parte delle farmacie la transazione avviene attraverso un assistente qualificato o il farmacista. Pochi dati in letteratura hanno dimostrato che le decisioni di acquisto da parte del consumatore sono influenzate da questa "facilitazione". Due ricerche hanno entrambe mostrato che una parte dei consumatori (25% e 43%, rispettivamente) modifica la decisione di acquisto dopo un colloquio col personale della farmacia. Inoltre, una piccola percentuale di consumatori non acquista nulla (13% e 8%, rispettivamente) o viene inviata dal medico (1% e 4%, rispettivamente). Questi studi evidenziano

come il team di esperti presente in farmacia è in grado di plasmare positivamente le decisioni di aiutare le scelte tra possibili alternative.

### **Contributo del farmacista di comunità**

I farmacisti di comunità sono in una posizione privilegiata per fornire sostegno e consulenza al pubblico rispetto ad altri operatori sanitari. La combinazione di posizione e accessibilità fa sì che la maggior parte dei consumatori abbia accesso immediato a una farmacia dove è disponibile consulenza da parte di personale sanitario. Ai farmacisti di comunità è concesso un elevato livello di fiducia da parte del pubblico nella capacità di erogare consigli sui farmaci senza prescrizione. Anche se c'è una tendenza generale a liberalizzare i mercati dei prodotti senza obbligo di prescrizione, le farmacie in molti Paesi sono ancora i principali fornitori di farmaci senza ricetta medica. I farmacisti sono quindi in grado di facilitare la *self-care* e l'automedicazione, valore che deve essere implementato e sfruttato.

### Gestire le patologie di minore rilevanza - riclassificazione dei farmaci

Le politiche di assistenza sanitaria hanno attualmente un forte focus sulla *self-care* e diverse strategie sono state messe in atto per incoraggiare i consumatori (e i farmacisti) ad avere un ruolo più attivo. Il principale approccio a lungo termine, che incide direttamente sulla farmacia, è la riclassificazione dei farmaci soggetti a prescrizione medica. In molti Paesi (ad esempio, Australia, Nuova Zelanda, Francia, Svezia, Canada, Regno Unito) i quadri normativi supportano la riclassificazione creando una successione del livello di disponibilità del farmaco, per cui alcuni farmaci possono essere acquistati solo in farmacia. Questi di solito devono essere venduti o dal farmacista o sotto la loro supervisione. Altri Paesi utilizzano un sistema a due categorie (prescrizione/non prescrizione), come negli USA. Negli ultimi 30 anni questo approccio ha visto una vasta gamma di agenti terapeutici messi a disposizione dei consumatori, tra cui la contraccezione ormonale d'emergenza (che nel 2015 sarà disponibile anche all'interno dell'Unione europea), gli inibitori della pompa protonica, i triptani e i beta2-agonisti.

Fino ad oggi, la maggior parte delle riclassificazioni hanno coinvolto farmaci che vengono utilizzati per il trattamento di problemi acuti. Tuttavia, recenti riclassificazioni hanno deviato nell'area di medicinali per la gestione delle condizioni di lungo termine. Statine, orlistat e tamsulosina sono infatti ora disponibili in alcuni mercati. Questi farmaci possono preannunciare l'inizio di una nuova era nella disponibilità di medicine senza ricetta medica, per cui i farmacisti saranno in grado di gestire anche la cura delle condizioni croniche.

### Farmacisti come barriere alla self-care

La farmacia è pronta ad essere considerata da responsabili politici, consumatori e altri operatori sanitari come

un'alternativa credibile per la fornitura di servizi focalizzati al paziente? E' necessario prima sapere quanto la farmacia sia disposta a investire in tale cambiamento. Molti Paesi hanno prodotto piani di azione perché la farmacia diventino più orientate al paziente, ma la traduzione di questi in pratica si sta dimostrando lenta e problematica. Ad esempio, 10 anni dopo l'introduzione del *Medicines Use Review* nel Regno Unito (monitoraggio sull'uso dei farmaci, un servizio che le farmacie inglesi erogano dietro compenso dal 2005), solo il 75% circa del totale delle valutazioni potenzialmente disponibili è stato effettuato. Se si guarda alla fornitura di nuovi servizi, non è chiaro il motivo per cui non siano più universalmente adottati. Tuttavia, in genere solamente il 2,5% della popolazione si dimostra "innovatore" e il 13,5% "early adopter". Da questa premessa si può ipotizzare che la maggior parte dei farmacisti non sarà aperta al cambiamento, anche in presenza delle giuste condizioni. Le ricerche sull'introduzione di nuovi servizi cognitivi riportano spesso barriere prevedibili al cambiamento, comprese questioni come il tempo, il finanziamento e un supporto limitato. Uno studio ha preso in considerazione la "cultura della farmacia" per spiegare questa riluttanza a cambiare. Gli autori sostengono che la mancanza di fiducia del farmacista nelle proprie abilità cliniche e la paura di assumersi responsabilità stanno soffocando la capacità della professione ad affrontare queste nuove sfide. Questo punto di vista sembra essere fondato su evidenze ragionevoli. Molti studi che hanno indagato l'estensione del ruolo del farmacista o la fornitura di nuovi servizi riferiscono costantemente la necessità di formazione dichiarata dal farmacista e la riluttanza a prendere decisioni autonome. La letteratura sembra perciò suggerire che i farmacisti stessi siano un grave ostacolo per l'adozione di comportamenti che facilitino la *self-care* e l'automedicazione.

### Incapacità dei farmacisti nel facilitare la self-care

Indipendentemente dal grado di controllo sull'accessibilità dei farmaci in diversi Paesi, i farmacisti possono ora gestire e trattare un maggior numero di condizioni rispetto al passato. Ciò solleva la questione se i farmacisti siano in grado di vendere questi farmaci in modo appropriato. Le prime ricerche sull'interazioni farmacista-consumatore non hanno affrontato questo punto, ma si sono per lo più concentrate sulla valutazione delle domande poste dal paziente e dei consigli ricevuti. I dati illustrano la natura di base della performance - i tipi di domande poste, la frequenza della consulenza e la percezione dei consumatori. I risultati sono stati sostanzialmente critici sulle prestazioni del farmacista. Nello stesso tempo, indagini di un'organizzazione di consumatori del Regno Unito ha rilevato scarse performance da parte dei farmacisti. Queste ed altre ricerche (soprattutto nei Paesi sviluppati) hanno cercato di determinare gli esiti, piuttosto che la meccanica delle interazioni. I risultati comunque sollevano interrogativi sulle capacità del farmacista. Uno studio ha evidenziato come in un terzo delle interazioni

farmacista-consumatore siano state date raccomandazioni senza valutare i sintomi del paziente e in un altro terzo dei casi le raccomandazioni fossero di scarsa qualità, e comportassero potenzialmente un rischio. Un altro studio ha osservato che il risultato atteso è stato raggiunto solo nella metà dei casi. Anche altri autori riportano scarso rendimento, con troppe poche domande soddisfatte dal farmacista. Sono state confrontate le prestazioni del farmacista con quelle di medici e infermieri relativamente a uno spettro di condizioni dermatologiche; la performance dei farmacisti era più scarsa di quella dei medici e solo il 40% dei primi è stato in grado di identificare correttamente tutte le lesioni.

L'utilizzo di protocolli/linee guida mnemoniche sembra essere quasi universalmente presente in farmacia, e le prestazioni con questi "aiuti decisionali" sembrano avere un impatto sul miglioramento delle prestazioni. Una revisione recente ha concluso che "in ultima analisi, l'uso di questi strumenti può aiutare chi eroga il farmaco ad ottenere informazioni dai pazienti in circostanze di immediata necessità, e migliorare la qualità delle cure". Questi strumenti potrebbero permettere di uniformare le informazioni acquisite dal paziente; la questione più importante, però, è come i farmacisti utilizzano queste informazioni. Recenti risultati hanno dimostrato che i farmacisti di comunità mostrano scarso ragionamento clinico a causa di un'eccessiva dipendenza da protocolli di anamnesi fissi. Ad aggravare questo quadro, vi è il personale che partecipa all'interazione. La maggior parte delle consultazioni sono esclusivamente gestite da personale non farmacista, con risultati peggiori rispetto ai farmacisti. Sarebbe logico, quindi, coinvolgere il farmacista più frequentemente nelle consultazioni. Questo solleva interrogativi sul livello di importanza attribuita a differenti compiti all'interno della farmacia e all'uso appropriato del personale. I dati degli ultimi 20 anni indicano che i farmacisti spendono ancora la maggior parte del loro tempo in attività non focalizzate al paziente. Indubbiamente questo è dettato, in gran parte, dai volumi di prescrizione, ma suggerisce anche una certa riluttanza a "uscire dal magazzino".

### Conclusioni

La farmacia ha una lunga storia nell'agevolazione della *self-care*, ma ora più che mai i farmacisti e il loro staff hanno la grande opportunità di espandere il loro contributo. Eppure esistono ancora notevoli ostacoli se la farmacia di comunità vuole massimizzare il suo potenziale. Dall'interno della professione, ci si devono porre domande circa le capacità dei farmacisti e la loro disponibilità ad accettare il cambiamento. Da parte di altri operatori sanitari, il problema è la riluttanza a permettere alla farmacia di assumere maggiori responsabilità. Sono necessari nuovi percorsi sanitari che forniscano una transizione più facile attraverso il continuum della *self-care* tenendo insieme consumatore, farmacista, e servizi medici primari.

## Ritardo delle comunicazioni alla FDA relative a ADR gravi e inattese da parte delle aziende farmaceutiche

Ma P, Marinovic I, Karaca-Mandic P  
**Drug manufacturers' delayed disclosure of serious and unexpected adverse events to the us food and drug administration**

*JAMA InternMed*, pubblicato on line il 27 luglio 2015

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Studi precedenti hanno evidenziato che le segnalazioni da parte delle aziende farmaceutiche alla FDA di eventi avversi da farmaco (ADE) gravi sono aumentate costantemente nel corso degli ultimi dieci anni. Non è invece ancora nota la *compliance* delle aziende con le norme che regolano la segnalazione di ADE gravi e inattesi alla FDA entro 15 giorni di calendario, anche se alcuni media hanno segnalato esempi aneddotici di ritardi. Poiché l'FDA utilizza le informazioni ricavate dalle segnalazioni per aggiornare le avvertenze sui farmaci, ritardi nella comunicazione possono avere importanti conseguenze per la salute pubblica, in particolare se le aziende ritardano selettivamente la segnalazione in base alla rilevanza degli *outcome* nei pazienti. Sono state studiate le caratteristiche dei pazienti e degli eventi connessi alla segnalazione ritardata alla FDA da parte delle aziende di quei casi considerati per legge "*expedited*".

#### Metodi

Sono stati ricavati tutti i report del FAERS (database di farmacovigilanza dell'FDA) relativi al periodo 1 gennaio 2004 - 30 giugno 2014. Sono state escluse le segnalazioni dirette (provenienti da pazienti/operatori sanitari; circa il 5%), in cui le aziende farmaceutiche non erano coinvolte. Il campione finale ha incluso solo le prime segnalazioni di ADE, caratterizzati dalla FDA come "*expedited*", escludendo quindi tutti i successivi follow-up. La variabile end point era categoriale e così suddivisa: ≤15 giorni, da 16 a 90 giorni, da 91 a 180 giorni, o >180 giorni, e calcolata come numero di giorni di calendario tra la data in cui l'azienda è venuta a conoscenza dell'ADE e la data in cui l'FDA ha ricevuto la relativa segnalazione dall'azienda. È stato utilizzato un modello multivariato per esaminare l'associazione tra la variabile esito e se l'ADE ha causato il decesso, aggiustando per numero di principi attivi che il paziente assumeva, fonte del report all'azienda (consumatori, medico, farmacista, avvocato o altro), se il rapporto era stato sottomesso per via elettronica ed età, sesso e peso del paziente.

#### Risultati

Lo studio ha coinvolto 1.613.079 prime segnalazioni di ADE. Le stime di Kaplan-Meier mostrano che il 9,9% delle segnalazioni (N=160.383, di cui 40.464 fatali)

non sono state ricevute dalla FDA entro la scadenza prevista dei 15 giorni. All'analisi multivariata, l'esito fatale dell'ADE era associato con la segnalazione ritardata. Un tasso aggiustato più ampio di eventi senza decesso è stato segnalato alla FDA entro la soglia dei 15 giorni: 88,25% (IC 95% 86,49%-90,02%) per gli eventi fatali vs 90,71% (89,48%-91,94%) per gli eventi non fatali, con una differenza di -2,46% (da -4,46% a -0,46%). I tassi aggiustati per le segnalazioni pervenute all'FDA tra i 16 e i 90 giorni erano 6,42% (5,38%-7,46%) per gli eventi con esito fatale e 5,19% (4,72%-5,65%) per gli eventi senza decesso, con una differenza di 1,23% (0,18%-2,27%). Analogamente, i tassi aggiustati per il periodo 91-180 giorni sono stati più elevati per le segnalazioni con la morte del paziente (2,53% [0,04%-5,01%]) e 1,98% [da -0,14% a 4,11%] per gli eventi non fatali, con una differenza di 0,55% [0,02%-1,08%]).

### Discussione

Questa analisi ha dimostrato che le aziende farmaceutiche tendono a ritardare la segnalazione di eventi avversi gravi alla FDA. Sorprendentemente, gli ADE con la morte del paziente avevano più probabilità di essere inviate in ritardo. È possibile che l'azienda facesse trascorrere tempo addizionale per verificare i casi fatali, ma questa discrezionalità esula dal campo di applicazione dell'attuale regime normativo. I risultati sono probabilmente una sottostima dell'*under-reporting* complessivo o del *mis-reporting*, data l'evidenza aneddotica di lettere di avvertimento dell'FDA alle aziende sull'errata classificazione di ADE gravi come non gravi. Se un rafforzamento dei controlli può diminuire le violazioni, una semplice alternativa sarebbe quella di raccomandare l'invio diretto all'FDA delle segnalazioni senza passare per l'azienda, come già si fa nei Paesi Europei. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi sottostanti la segnalazione ritardata e la politica di regolamentazione ottimale verso comunicazione obbligatoria di eventi avversi.