

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 8 • Numero 1 • Marzo 2016

RASSEGNE

**La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano:
pubblicati i nuovi criteri di Beers**

Quality assurance e farmacovigilanza. Parte III

IL PUNTO DI VISTA DELL'ESPERTO

Gestione del paziente iperteso: nuovo algoritmo AIFA/SIIA

ARTICOLO ORIGINALE

**Auspicabile (possibile?) sviluppo sostenibile del sistema italiano
di farmacovigilanza**

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 8 • Numero 1 • Marzo 2016

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
**La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano:
pubblicati i nuovi criteri di Beers** 5
Luca Pasina, Sarah Astuto, Alessandro Nobili
- Quality assurance e farmacovigilanza. Parte III** 16
Gianfranco De Carli
- ▶ **IL PUNTO DI VISTA DELL'ESPERTO**
Gestione del paziente iperteso: nuovo algoritmo AIFA/SIIA 27
Claudio Borghi, Claudio Ferri
- ▶ **ARTICOLO ORIGINALE**
Auspicabile (possibile?) sviluppo sostenibile del sistema italiano di farmacovigilanza 33
Elisa Cosentino, Matteo Peru
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Differenze di genere nell'effetto dei farmaci cardiovascolari**
 - ▶ **Uso di inibitori di pompa e rischio di malattia renale cronica**
 - ▶ **Raccomandazioni per la prescrizione di antibiotici ad adulti
con infezioni acute del tratto respiratorio** 43
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **CORSO FAD** 48

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

il primo numero dell'anno 2016 della rivista porta alla vostra attenzione tre argomenti attuali e interessanti.

Nella prima rassegna di Pasina et al. viene presentata la versione aggiornata dei criteri di Beers, uno dei più noti e utilizzati set di indicatori di appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana, che si concentra sulla de-prescrizione e conseguentemente sulla possibilità di evitare al paziente anziano possibili reazioni avverse e disagi causati da interazioni tra farmaci.

Nella seconda rassegna, De Carli completa l'ampia discussione sulla Quality Assurance applicata alla Farmacovigilanza in ambito aziendale, con il terzo contributo dedicato a questa tematica.

Nel terzo articolo Borghi et al. valutano criticamente il nuovo algoritmo introdotto da AIFA e SIIA per la gestione clinico-terapeutica dell'ipertensione arteriosa.

In questo numero pubblichiamo il contributo originale di Cosentino et al., che hanno condotto un'analisi del sistema italiano di farmacovigilanza allo scopo di stimolare una riflessione sulla sua efficienza e su un suo sviluppo sostenibile, nel contesto delle recenti modifiche normative e della situazione economica nazionale.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

LA VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'ANZIANO: PUBBLICATI I NUOVI CRITERI DI BEERS

The evaluation of appropriateness of drug prescribing in older adults: the update of the Beers criteria

Luca Pasina, Sarah Astuto, Alessandro Nobili

Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Keywords

Elderly
Inappropriate prescribing
Beers criteria

Abstract

On 2015, the American Geriatric Society has updated the Beers Criteria. They are a list that include potentially inappropriate medications to be cautiously used in older adults. They are used widely in clinical care, education, research, and in development of prescribing indicators. The changes in the new version are not so extensive as those of the previous update, but two important topics have been added: first, drugs of which dose adjustment is required based on kidney function; second, drug-drug interactions.

The Beers criteria should be used as a warning light to identify drugs that have an unfavourable benefit/risk profile when used in elderly patients, particularly when evidence-based pharmacological and/or non-pharmacological alternatives are available. They could also be useful when they educate clinicians, pharmacists and patients about the reasons those medications are included and when the prescription of some medications may be more or less problematic.

Careful application of Beers criteria by health professionals should lead to improve education, awareness, and increased reporting of drug-related problems, active patient and caregiver engagement and communication about medications use, targeted interventions to reduce adverse drug events, and improved outcomes.

Introduzione

La politerapia e l'età avanzata sono tra i fattori predittivi più fortemente correlati all'uso inappropriato di farmaci.

Negli ultimi due decenni numerose evidenze hanno mostrato un'aumentata prevalenza di prescrizione di farmaci considerati potenzialmente inappropriati nei pazienti anziani, che nel nostro Paese varia dal 2,2% al 35,6% a seconda della popolazione studiata [1-5]. In uno studio pubblicato su JAMA [2], è stata studiata la prevalenza di farmaci inappropriati in un campione di 2707 ultra80enni che ricevevano servizi di assistenza domiciliare in 11 Paesi europei, inclusa l'Italia. Gli autori hanno osservato che, globalmente, circa il 20% dei pazienti riceveva la prescrizione di almeno un farmaco inappropriato, con profonde differenze tra i vari Paesi e con l'Italia seconda (26,5%) solo alla Repubblica Ceca (41,1%) per prevalenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate.

Tra i fattori predittivi più fortemente correlati all'uso inappropriato di farmaci emergono la politerapia e l'età avanzata. La popolazione ultrasessantacinquenne, infatti, è affetta da multimorbilità, spesso caratterizzata da patologie ad andamento cronico. La prevalenza di multimorbilità è stata stimata per gli anziani ultrasessantacinquenni intorno al 40-60%, mentre arriva a circa l'80% nei soggetti ultraottantenni. Queste stime sono ovviamente influenzate dal setting e dalle modalità con cui vengono misurate [6]. In conseguenza di ciò, l'anziano risulta comunemente esposto alla politerapia, spesso indotta dall'applicazione acritica di linee guida in molti casi inadeguate e co-

Corrispondenza: Luca Pasina. Dipartimento di Neuroscienze: Unità di Farmacoterapia e Appropriatezza. IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Via Giuseppe la Masa 19, 20156 Milano. E-mail: luca.pasina@marionegri.it

struite con dati provenienti da soggetti giovani-adulti affetti da una sola patologia, da un approccio eccessivamente orientato al trattamento delle singole malattie (secondo un assioma un farmaco - una malattia) e dalla presenza contemporanea di più specialisti che seguono lo stesso paziente senza nessuna interazione tra loro.

Questi fattori, assieme a una frequente ridotta riserva funzionale e agli effetti dell'invecchiamento sui principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici (**Tabella 1**) si associano spesso, in questi soggetti polipatologici e politrattati, ad un aumentato rischio di interazioni, di reazioni avverse a farmaci e all'uso di farmaci potenzialmente inappropriati (PIM, *potentially inappropriate medications*).

Tabella 1 Principali modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nell'anziano.

APPARATI, ORGANI E FUNZIONI	PRINCIPALI MODIFICAZIONI NELL'ANZIANO	CONSEGUENZE CLINICHE RILEVANTI
<i>Apparato gastrointestinale - Assorbimento</i>	Aumento del pH gastrico. Riduzione dell'area di assorbimento, aumento del tempo di svuotamento gastrico. Riduzione (circa 40-50%) del flusso splanchnico. Alterazioni della motilità gastro-intestinale e dei meccanismi di trasporto delle sostanze dall'intestino al sangue.	I farmaci d'uso più comune non subiscono modificazioni rilevanti dell'assorbimento.
<i>Distribuzione</i>	Riduzione dei liquidi organici. Riduzione della massa magra. Riduzione dell'albumina sierica. Aumento dei grassi. Alterazione del legame alle proteine.	Lo scompenso cardiaco, la disidratazione, l'edema o l'ascite, l'insufficienza epatica, la malnutrizione possono alterare la biodisponibilità dei farmaci.
<i>Fegato - Metabolismo</i>	Riduzione (20-30%) del volume del fegato. Riduzione (20-50%) del flusso sanguigno epatico. Riduzione dell'attività enzimatica (soprattutto della fase 1 del metabolismo) e degli enzimi inducibili.	Non vi sono modificazioni importanti della funzionalità epatica. La capacità del fegato di inattivare i farmaci più comuni può essere alterata in modo significativo probabilmente solo in presenza di una concomitante patologia (per es. cirrosi epatica).
<i>Rene - Escrezione</i>	Riduzione (10-20%) del volume renale. Riduzione (1-2%) del flusso ematico renale. Riduzione della filtrazione glomerulare (GFR) (0,75-1,05 mL/min/anno dall'età di 20 anni in poi). Riduzione della funzione del tubulo renale in proporzione alla riduzione del GFR. Riduzione (40-50%) della funzionalità renale.	La ridotta eliminazione renale dei farmaci escreti come tali per via renale può risultare clinicamente importante per quelli il cui accumulo comporta rischi di tossicità.
<i>Sensibilità recettoriale</i>	Alterazione del numero di recettori. Alterazione dell'affinità recettoriale. Alterazione della funzione di secondo messaggero. Alterazione della risposta cellulare.	Aumentata sensibilità agli effetti desiderati o indesiderati dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare.

Definizione di inappropriatezza

L'inappropriatezza prescrittiva include l'uso di farmaci ad alto rischio di sviluppare eventi avversi, un inadeguato impiego per durata o dosaggio (sia in eccesso che in difetto) o la conseguenza dell'uso contemporaneo di più farmaci che interagiscono fra loro e/o con le patologie di cui il paziente geriatrico è affetto.

Un farmaco viene considerato potenzialmente inappropriato quando il rischio di sviluppare eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento, soprattutto se è disponibile un'evidenza scientifica a supporto di un'alternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica [7-9]. L'inappropriatezza prescrittiva può includere anche un inadeguato impiego del farmaco, sia per durata che dosaggio, sia in eccesso che in difetto, o per un'eccessiva frequenza delle assunzioni, che può ridurre il livello di aderenza nel paziente anziano. Inoltre, l'inappropriatezza prescrittiva può essere la conseguenza dell'uso contemporaneo di più farmaci che interagiscono fra loro (interazione farmaco-farmaco) e/o con le patologie di cui il paziente geriatrico è affetto (interazione farmaco-malattia). Un ulteriore aspetto dell'inappropriatezza prescrittiva può essere ricondotto alla sottoprescrizione di un farmaco sulla base dell'età del paziente o del fatto che sta già assumendo troppi farmaci, senza però aver fatto una revisione delle terapie e averne valutato la pertinenza sulla base dello stato clinico, cognitivo e funzionale.

Tra le principali conseguenze dell'inappropriatezza prescrittiva bisogna considerare, oltre al rischio di reazioni avverse da farmaci, anche una minore aderenza al trattamento e un aumento dell'utilizzo di risorse e servizi sanitario-assistenziali con conseguente impatto negativo sui costi di cura e assistenza di questi soggetti.

Secondo quanto riportato in letteratura, la prescrizione farmacologica inappropriata

nei soggetti anziani può essere ricondotta a tre principali categorie (**Box 1**): farmaci da evitare sempre, da evitare in specifiche circostanze o da evitare salvo uno stretto monitoraggio del paziente da parte del medico [5].

Box 1 Farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano

1. FARMACI DA USARE SOLO SOTTO STRETTO MONITORAGGIO DEL PAZIENTE. Sono farmaci che, pur avendo indicazioni nel paziente anziano, devono essere utilizzati sotto uno stretto monitoraggio da parte del medico, in quanto potrebbero essere utilizzati in modo inappropriato o a un dosaggio eccessivo.

2. FARMACI DA EVITARE IN SPECIFICHE CIRCOSTANZE. Si tratta di farmaci di documentata efficacia, ma che non dovrebbero essere usati come trattamento di prima scelta. Questi farmaci possono avere un rapporto benefico/rischio e/o costo/benefico sfavorevole.

3. FARMACI DA EVITARE SEMPRE. Secondo le evidenze disponibili questi farmaci sono inefficaci o espongono i pazienti anziani a rischi non necessari, soprattutto perché esistono farmaci di pari efficacia ma più sicuri sul piano degli effetti indesiderati.

Criteria per rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive

Si distinguono due tipi fondamentali di indicatori: i criteri espliciti e quelli impliciti. I primi sono orientati al farmaco e/o alla malattia e possono essere applicati anche in assenza di un giudizio clinico; i secondi sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci e sono meno facilmente standardizzabili.

Per valutare il potenziale rischio correlato all'utilizzo dei farmaci inappropriati, nel corso degli anni sono stati messi a punto e validati diversi strumenti, le cui caratteristiche principali sono riassunte in **Tabella 2**, ad eccezione dei Criteri di Beers descritti in dettaglio in questa rassegna.

Questi criteri, costruiti in contesti diversi, sono basati su due tipi principali di misure:

- misure esplicite (basate su criteri predefiniti);
- misure implicite (basate sulla valutazione del caso clinico).

Gli indicatori espliciti sono generalmente orientati al farmaco o alla malattia, possono essere applicati direttamente su grandi banche dati, anche in assenza di un giudizio clinico e/o della conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente e non prendono in considerazione i fattori che definiscono la qualità dell'assistenza sanitaria [10]. Viceversa gli indicatori impliciti sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci o malattie e sono meno facilmente standardizzabili [10].

In questa rassegna ci occuperemo di sottolineare le variazioni che sono state introdotte nell'ultima revisione dei criteri di Beers.

Tabella 2 Principali caratteristiche dei criteri disponibili rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive

Autore, Anno, Nazione	Target (età)	Fonti di informazione	Numero di criteri	Domini (numero di criteri)
STRUMENTI BASATI SU CRITERI ESPlicitI				
McLeod [15] 1997 Canada	Anziani età ≥65	Criteri di Beers (1991), letteratura scientifica e Prontuario Farmaceutico Nazionale	38 prescrizioni ad elevato rischio di inapproprietezza	Interazioni farmaco-malattia (11) Interazioni tra farmaci (11) Duplicazioni terapeutiche (No) Suggerimenti per sostituire i farmaci (Si) Indicazioni sull'under-prescribing (No)
Zhan [16] 2001 USA	Anziani età ≥65 (pazienti ambulatoriali)	33 criteri di Beers (1997) indipendentemente da dose, frequenza e durata della terapia	33 farmaci 11 farmaci sempre controindicati, 8 raramente appropriati e 14 scarse indicazioni per l'anziano	Interazioni farmaco-malattia (0) Interazioni tra farmaci (0) Duplicazioni terapeutiche (No) Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) Indicazioni sull'under-prescribing (No)
Laroche [17] 2007 Francia	Anziani età ≥75	Adattamento al contesto Francese partendo dai criteri di Beers e di McLeod, in relazione alle regole dell'Agenzia Francese dei Medicinali	34 pratiche inappropriate 29 farmaci o classi di farmaci da evitare; 5 interazioni farmaco-malattia	Interazioni farmaco-malattia (5) Interazioni tra farmaci (2) Duplicazioni terapeutiche (Si) Suggerimenti per sostituire i farmaci (Si) Indicazioni sull'under-prescribing (No)

Segue alla pagina successiva >>>

STOPP and START [14] 2014 Irlanda	Anziani età ≥ 65	Evidence-Based Medicine ed esperienza clinica	STOPP (80 criteri) 55 farmaci o classi di farmaci da evitare in certe patologie, 9 combinazioni di farmaci da evitare, 7 indicazioni sulla durata della terapia, 2 sui dosaggi, 7 indicazioni sui dosaggi in caso di insufficienza renale START (34 criteri) indicazioni esplicite per le più comuni patologie dell'anziano	Interazioni farmaco-malattia (39) Interazioni tra farmaci (9) Duplicazioni terapeutiche (Si) Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) Indicazioni sull'under-prescribing (Si)
NORGE [18] 2009 Norvegia	Anziani età ≥ 70 (pazienti ambulatoriali)	Criteri di Beers, raccomandazioni prontuario farmaceutico, evidenze dalla letteratura ed esperienza clinica	36 criteri su PIM 21 su singoli farmaci e dosaggi, 15 su combinazioni tra farmaci da evitare	Interazioni farmaco-malattia (0) Interazioni tra farmaci (15) Duplicazioni terapeutiche (Si) Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) Indicazioni sull'under-prescribing (No)
STRUMENTI BASATI SU CRITERI IMPLICITI				
MAI [19,20] 1992 and 1994 USA	Anziani età ≥ 65 (utilizzo non ristretto agli anziani)	Letteratura scientifica, esperienza clinica di farmacisti, farmacologi, geriatri e internisti	10 criteri 10 quesiti che valutano l'appropriatezza di ciascun farmaco prescritto con specifiche istruzioni e definizioni operative di ciascun item del questionario	Domini considerati: indicazioni d'uso, efficacia clinica, dosaggio, modalità e via di somministrazione, interazioni tra farmaci, interazioni farmaco-malattie, costi, duplicazioni, durata della terapia
Lipton [21] 1993 USA	Anziani età ≥ 65	Potenziali problemi farmacologici e terapeutici identificati da ricercatori	6 categorie di problemi farmacocorrelati Ogni categoria fornisce definizioni ed esempi	Domini considerati: allergie, dosaggio (sotto- o sovradosaggio), posologia (frequenza d'uso), appropriatezza (mancanza di indicazioni, scelta non ottimale), interazioni tra farmaci, duplicazioni

PIM= potentially inappropriate medication; STOPP = Screening Tool of Older Person's Prescriptions; START = Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; NORGE = The Norwegian General Practice Criteria; MAI = Medication Appropriateness Index

I criteri di Beers

Rappresentano una delle fonti più frequentemente consultate per quanto riguarda la sicurezza delle prescrizioni negli anziani. L'obiettivo principale dei criteri di Beers è orientare il medico nella scelta dei farmaci da prescrivere ai soggetti anziani, evitando i principi attivi ad alto rischio di reazioni avverse e/o suggerendo di usarli con cautela.

I criteri di Beers sono stati il primo set di indicatori espliciti di inapproprietezza prescrittiva nel paziente anziano. Inizialmente elaborati nel 1991 negli USA [8] per la popolazione di anziani istituzionalizzati, sono stati successivamente rivisti e aggiornati nel 1997 [9], nel 2003 [11], nel 2012 [12] e nel 2015 [13], e sono stati resi applicabili ai pazienti anziani ultrasessantacinquenni di qualunque setting assistenziale.

Evitare i PIM negli anziani è una strategia utile per diminuire il rischio di effetti avversi farmaco correlati. I criteri di Beers sono tra le fonti più frequentemente consultate per quanto riguarda la sicurezza delle prescrizioni negli anziani e sono largamente impiegati nella medicina clinica geriatrica, nell'educazione, nella ricerca e nello sviluppo di indicatori di qualità prescrittiva. L'obiettivo principale di questo set di indicatori è orientare il medico nella scelta dei farmaci da prescrivere ai soggetti anziani, evitando i principi attivi ad alto rischio di reazioni avverse e/o suggerendo di usarli con cautela.

Nell'attuale aggiornamento gli autori hanno cercato di affrontare e risolvere una serie di limiti presenti nelle precedenti edizioni, come la mancanza di indicazioni sulle terapie alternative ai PIM e l'assenza di informazioni sulle interazioni tra farmaci. A questo scopo sono stati esaminati oltre 20.000 articoli pubblicati dopo l'ultimo aggiornamento del 2012, giungendo alla stesura degli attuali criteri che includono oltre 40 farmaci o classi di farmaci a potenziale rischio di effetti indesiderati e alla pubblicazione di cinque liste, di cui vengono di seguito descritti i maggiori cambiamenti rispetto alla precedente edizione (vedi <http://geriatricscareonline.org/> - link corretto <http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/american-geriatrics-society-updated-beers-criteria-for-potentially-inappropriate-medication-use-in-older-adults/CL001>).

a. Lista dei farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte degli anziani indipendentemente dalle loro condizioni cliniche (tabella 3)

1. nitrofurantoina: è stata modificata la raccomandazione di evitarne l'uso in soggetti con CrCl < 60 mL/min; l'attuale raccomandazione suggerisce di evitarne l'impiego solo in soggetti con CrCl < 30 mL/min o l'uso a lungo termine, per il rischio di grave tossicità polmonare o epatica e di neuropatia periferica.
2. Antiaritmici: è stata rimossa la raccomandazione di evitare l'uso come trattamento di prima linea per la fibrillazione atriale alla luce delle nuove evidenze che suggeriscono che il controllo del ritmo cardiaco è associato ad esiti migliori di quelli che riguardano il controllo della frequenza cardiaca. Permangono tuttavia alcune raccomandazioni specifiche: si suggerisce ad esempio di evitare l'amiodarone come farmaco di prima linea per il trattamento della fibrillazione atriale, a meno che il paziente non abbia scompenso cardiaco o considerevole ipertrofia del ventricolo sinistro; il dronedarone dovrebbe essere evitato nella fibrillazione atriale permanente o nello scompenso cardiaco grave o recente; la disopiramide dovrebbe essere evitata per i marcati effetti anticolinergici; la digossina dovrebbe essere evitata come terapia di prima linea per la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco e non dovrebbe essere prescritta in dosi giornaliere superiori a 0,125 mg per qualsiasi indicazione.
3. Agonisti del recettore delle benzodiazepine o *Z-drugs* (zopiclone, zaleplon, zolpidem): viene raccomandato di evitarne l'uso come trattamento dell'insonnia indipendentemente dalla durata d'impiego perché il rischio di gravi effetti indesiderati (delirium, cadute, fratture, visite al pronto soccorso e ricoveri) supera i benefici.
4. Inibitori della pompa protonica: viene raccomandato di evitarne l'uso per più di 8 settimane tranne che nei soggetti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale (terapia orale con corticosteroidi o uso cronico di FANS; esofagite erosiva; esofago di Barrett; ipersecrezione patologica o dimostrata necessità di terapia di mantenimento), per l'aumentato rischio di infezione da *Clostridium Difficile*, perdita di massa ossea e fratture.
5. Desmopressina: viene raccomandato di evitarne l'uso nel trattamento della nicturia o della poliuria notturna per l'alto rischio di iponatremia.

Tabella 3 Criteri di Beers 2015: lista dei farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte degli anziani indipendentemente dalle loro condizioni cliniche

Principio attivo	Raccomandazione
FANS non-coxib Acido acetilsalicilico > 325 mg/die	L'uso cronico dovrebbe essere evitato a meno che le altre alternative non siano risultate inefficaci e il paziente possa assumere un gastroprotettore (inibitore di pompa o misoprostolo)
Indometacina	L'uso dovrebbe essere evitato
Ketorolac	L'uso dovrebbe essere evitato
Digossina	L'uso dovrebbe essere evitato come terapia di prima linea per la fibrillazione atriale e per lo scompenso cardiaco. In ogni caso, evitare dosaggi >0,125 mg/d
Estrogeni con o senza progestinici	L'uso di estrogeni con o senza progestinici in formulazioni orali o cerotti dovrebbe essere evitato. Creme vaginali o compresse: l'uso di estrogeni intravaginali a basse dosi può essere considerato appropriato nel trattamento della dispareunia, delle infezioni delle basse vie urinarie e di altri sintomi vaginali
Antidepressivi triciclici	L'uso dovrebbe essere evitato
Benzodiazepine	L'uso dovrebbe essere evitato
Meprobamato	L'uso dovrebbe essere evitato
Barbiturici	L'uso dovrebbe essere evitato
Antistaminici H ₁ (prima generazione)	L'uso dovrebbe essere evitato
Nitrofurantoina	Evitare l'uso in soggetti con CrCl < 30 mL/min o per la cura a lungo termine di infezioni batteriche
Alfa-1 antagonisti: Doxazosina Terazosina	L'uso come antipertensivo dovrebbe essere evitato
Glibenclamide	L'uso dovrebbe essere evitato
Alfa antagonisti centrali: Clonidina Metildopa Reserpina (>0,1 mg/die) Moxonidina	L'uso degli alfa antagonisti centrali dovrebbe essere evitato. In particolare la clonidina dovrebbe essere evitata come antipertensivo di prima scelta.

Segue alla pagina successiva >>>

Disopiramide	L'uso dovrebbe essere evitato
Antiparkinson: Triesifenidile	L'uso dovrebbe essere evitato
Antispastici anticolinergici	L'uso dovrebbe essere evitato
Dipiridamolo	L'uso dovrebbe essere evitato
Ticlopidina	L'uso dovrebbe essere evitato
Amiodarone	Dovrebbe essere evitato come farmaco di prima linea per il trattamento della fibrillazione atriale, a meno che il paziente non abbia scompenso cardiaco o considerevole ipertrofia del ventricolo sinistro
Dronedarone	L'uso dovrebbe essere evitato nella fibrillazione atriale permanente o nello scompenso cardiaco grave o recente
Nifedipina (rilascio immediato)	L'uso dovrebbe essere evitato
Antipsicotici (1° e 2° generazione)	L'uso dovrebbe essere evitato, ad eccezione di: schizofrenia, disturbo bipolare o uso a breve termine come antiemetico durante la chemioterapia
Z-Drugs Zopiclone Zolpidem Zaleplon	L'uso dovrebbe essere evitato
Derivati dell'ergot	L'uso dovrebbe essere evitato
Androgeni	L'uso dovrebbe essere evitato a meno del trattamento di forme confermate di ipogonadismo con sintomi clinici
Estratto di tiroide secca	L'uso dovrebbe essere evitato
Ormone della crescita	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che in caso di rimozione della ghiandola pituitaria
Insulina al bisogno	L'uso di insulina al bisogno dovrebbe essere evitato
Megestolo	L'uso dovrebbe essere evitato
Metoclopramide	L'uso dovrebbe essere evitato, a meno di gastroparesi
Olio minerale	L'uso dovrebbe essere evitato
Petidina (meperidina)	L'uso dovrebbe essere evitato, soprattutto in individui con insufficienza renale cronica
Pentazocina	L'uso dovrebbe essere evitato
Miorilassanti Ciclobenzaprina Orfenadrina	L'uso dovrebbe essere evitato
Inibitori della pompa protonica	Dovrebbe essere evitato l'uso per più di 8 settimane tranne che nelle seguenti condizioni: soggetti ad alto rischio (terapia orale con corticosteroidi o uso cronico di FANS), esofagite erosiva, esofago di Barrett, ipersecrezione patologica o dimostrata necessità di terapia di mantenimento (fallimento della sospensione o inefficacia degli anti-H ₂)
Desmopressina	Evitare nel trattamento della nicturia o della poliuria notturna

b. Lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche (tabella 4)

1. *Z-drugs*: viene suggerito di evitarne l'uso nei pazienti con demenza o deficit cognitivo per l'alto rischio di effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale.
2. Oppioidi: viene consigliato di non usarli in individui con storie di fratture e/o cadute; nel caso si rendano indispensabili si raccomanda di ridurre l'uso di altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) che aumentano il rischio di cadute o fratture, come gli anticonvulsivanti, gli *Z-drugs*, gli antidepressivi o gli antipsicotici. La raccomandazione è stata modificata al fine di avere un controllo adeguato del dolore, bilanciando contemporaneamente i potenziali rischi e danni da oppioidi o conseguenti ad un inadeguato trattamento del dolore.
3. Antipsicotici: viene suggerito di evitarne l'uso come trattamento di prima linea del delirium a causa dei risultati contrastanti sull'efficacia e il possibile rischio di eventi cerebrovascolari, aumento della mortalità in soggetti affetti da demenza e peggioramento del delirium stesso. L'uso degli antipsicotici viene consigliato solo quando gli interventi non farmacologici siano risultati inefficaci (o non siano possibili) e il soggetto rappresenti una sostanziale minaccia per se stesso o per gli altri.

Tabella 4 Criteri di Beers 2015: lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche

	Principio attivo	Raccomandazione
Scompenso cardiaco	FANS e cox-2 inibitori	Evitare l'uso
	Tiazolidinedioni (pioglitazone)	Evitare l'uso
	Cilostazolo	Evitare l'uso
	Dronedarone	Evitare l'uso in caso di grave o scompenso cardiaco di recente insorgenza
	Calcio antagonisti non diidropiridinici (diltiazem, verapamil)	Evitare l'uso in caso di scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione
Sincope	Anticolinesterasici	Evitare l'uso
	Alfa-anatagonisti	
	Doxazosina	
	Terazosina	
	Triciclici	
	Clorpromazina Olanzapina	
Attacchi cronici di epilessia	Bupropione	Evitare l'uso
	Clorpromazina	
	Clozapina	
	Maprotilina	
	Olanzapina	
	Tramadolo	
Delirium	Benzodiazepine	Evitare l'uso
	Anti-H2	
	Z-drugs	
	Anticolinergici	
	Corticosteroidi	
Demenza o decadimento cognitivo	Antipsicotici	Evitare l'uso
	Benzodiazepine	Evitare l'uso
	Anti-H2	
	Z-drugs	
Anticolinergici		
Storia di cadute o fratture	Antipsicotici (uso cronico o al bisogno)	Evitare l'uso
	Anticonvulsivanti	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili; evitare anticonvulsivante tranne in caso di convulsioni e di disturbi dell'umore.
	Benzodiazepine	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili.
	Antipsicotici	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili.
	Z-drugs	
TCA's	Gli oppioidi dovrebbero essere evitati, a esclusione della gestione del dolore dovuto a recenti fratture o negli interventi di sostituzione protesica	
SSRIs		
Insonnia	Benzodiazepine	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili.
	Oppioidi	Evitare l'uso
	Decongestionanti orali:	
	Pseudoefedrina	
	Fenilefrina	
	Stimolanti:	
	Amfetamina	
	Armodafinil	
	Metilfenidato	
	Modafinil	
	Teobromine:	
Teofillina		
Caffeina		
Morbo di Parkinson	Antipsicotici (eccetto aripipazolo, quetiapina, clozapina)	Evitare l'uso
	Antiemetici:	
	Metoclopramide	
	Proclorperazina	
	Prometazina	
Storia di ulcera gastrica o duodenale	Acido acetilsalicilico > 325 mg/die FANS non cox-2 selettivi	Evitare l'uso a meno che le altre alternative non siano efficaci e che i pazienti possano assumere gastroprotettori (inibitori di pompa protonica o misoprostolo)

Segue alla pagina successiva >>>

Insufficienza renale cronica: stadio 4 o inferiore (clearance della creatinina < 30ml/min)	FANS (per via orale e/o parenterale)	Evitare l'uso
Incontinenza urinaria (di tutti i tipi) nella donna	Estrogeni orali e transdermici (esclusi gli estrogeni intravaginali)	Evitare l'uso, ad eccezione degli estrogeni intravaginali
	Alfa 1 antagonisti Doxazosina Terazosina	Evitare l'uso
Sintomi delle vie urinarie inferiori, inizio di iperplasia prostatica benigna	Potenti anticolinergici, eccetto gli anti muscarinici per l'incontinenza urinaria	Evitare l'uso

c. Lista dei farmaci che devono essere utilizzati solo con estrema cautela (tabella 5)

I farmaci inclusi in questa lista non sono cambiati e includono:

1. l'acido acetilsalicilico, per il quale sono scarse le evidenze su benefici e rischi in soggetti con età ≥ 80 anni nella prevenzione primaria degli eventi cardiaci.
2. Dabigatran e prasugrel in soggetti con ridotta funzionalità renale ($CrCl < 30$ ml/min per dabigatran) o età ≥ 75 anni (per entrambi) per l'alto rischio di sanguinamenti.
3. Farmaci che possono esacerbare o causare la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico o iponatremia come antipsicotici, carbamazepina, oxcarbazepina, antidepressivi e diuretici. Per questi farmaci viene suggerito di monitorare attentamente i livelli di sodio all'inizio della terapia o a eventuali cambiamenti dei dosaggi.

Tabella 5 Criteri di Beers 2015: lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche

Principio attivo	Raccomandazione
Aspirina per la prevenzione primaria di eventi cardiaci	Usare con cautela in soggetti con età ≥ 80 anni
Dabigatran	Usare con cautela in soggetti con età ≥ 75 anni o $CrCl < 30$ ml/min
Prasugrel	Usare con cautela in soggetti con età ≥ 75 anni
Antipsicotici Carbamazepina Carboplatino Cisplatino Mirtazapina SNRI SSRI Triciclici Vincristina Diuretici Ciclofosfamide Oxcarbazepina	Usare con cautela
Vasodilatatori	Usare con cautela

d. Lista delle combinazioni di farmaci associate a interazioni potenzialmente gravi negli anziani

Nell'attuale versione è stata aggiunta una lista con le interazioni più importanti per la gravità e la rilevanza dell'evento avverso associato. La lista è da considerarsi solamente selettiva per le associazioni più frequenti e non esaustiva perché risulterebbe troppo estesa. Esempi di interazioni riportate includono l'uso di alfa-bloccanti periferici (es. tamsulosina, terazosina) in combinazione con i diuretici dell'ansa, che aumentano il rischio di incontinenza urinaria nella donna; l'associazione di tre o più farmaci attivi sul SNC (antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine) per l'aumentato rischio di cadute e fratture; l'assunzione concomitante di warfarin e antinfiammatori non steroidei o amiodarone per l'aumentato rischio di sanguinamenti; l'associazione di litio con ACE-inibitori o diuretici dell'ansa per il rischio di tossicità da litio. Infine viene raccomandata estrema cautela nell'associazione di ACE-inibitori e diuretici risparmiatori di potassio per l'aumentato rischio di iperpotassiemia.

e. Lista dei farmaci che dovrebbero essere evitati o di cui sarebbe opportuno aggiustarne il dosaggio in caso di insufficienza renale

È stata aggiunta una nuova lista di farmaci da evitare o per i quali è opportuno modificare la dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta, al fine di evitare effetti indesiderati potenzialmente gravi. Nella lista sono inclusi gli anticoagulanti, per il rischio di sanguinamento; i diuretici risparmiatori di potassio per il rischio di iperpotassiemia e iponatremia; alcuni farmaci di comune impiego che presentano un alto rischio di effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale, come pregabalin, gabapentin, tramadolo e duloxetina. Gli anti-infettivi sono stati esclusi dall'elenco perché l'attenzione è stata volutamente posta sui farmaci impiegati cronicamente.

Come utilizzare i nuovi criteri di beers nella pratica clinica

Potenzialmente inappropriato non significa "assolutamente inappropriato". È quindi necessaria una contestualizzazione di ciascun criterio al singolo paziente e al setting clinico. Questo anche in relazione alla documentazione in termini di evidenze scientifiche a supporto del rapporto di beneficio/rischio di ciascun criterio.

Assieme al lavoro in cui vengono dettagliati i principali cambiamenti apportati alle nuove liste dei criteri di Beers 2015, è stato pubblicato anche un interessante articolo [22] in cui vengono esplicitati alcuni principi chiave per un corretto uso degli stessi criteri e le modalità di applicazione nella pratica clinica. La **Tabella 6** riassume schematicamente i punti principali evidenziati nell'articolo in oggetto.

Tabella 6 Principali indicazioni al corretto uso dei nuovi criteri di Beers

1.	I farmaci inclusi nella lista sono da considerarsi potenzialmente inappropriati e non "assolutamente inappropriati".
2.	Leggere con attenzione il rationale e le raccomandazioni riportate per ogni criterio, senza sottovalutare gli avvertimenti e le raccomandazioni
3.	Essere consapevoli del perché i farmaci sono stati inseriti nella lista e contestualizzare le indicazioni e le raccomandazioni ad ogni specifico paziente e setting di cura.
4.	Identificare i farmaci potenzialmente a rischio tra quelli a cui è esposto un paziente e laddove possibile, scegliere un farmaco o un'opzione terapeutica con un profilo di beneficio/rischio migliore o un approccio non farmacologico.
5.	I criteri di Beers rappresentano un punto di partenza per una valutazione più complessiva dell'appropriatezza prescrittiva e del rischio iatrogeno, che non va disgiunta dalle altre modalità di valutazione del beneficio/rischio dei farmaci.
6.	Contestualizzare la lista ai farmaci in commercio e alle regole di prescrizione delle agenzie regolatorie nazionali e/o internazionali

In particolare, viene sottolineato che potenzialmente inappropriato non significa "assolutamente inappropriato" e quindi da parte del medico o degli altri operatori sanitari è necessaria una contestualizzazione di ciascun criterio al singolo paziente e al setting clinico. Questo anche in relazione alla documentazione in termini di evidenze scientifiche a supporto del rapporto di beneficio/rischio di ciascun criterio. Quindi, nell'utilizzo nella pratica clinica sarà importante anche fare riferimento alle motivazioni che hanno condotto a includere un farmaco o una classe di farmaci nella lista e a valutare sempre la possibilità di opzioni terapeutiche a miglior profilo di beneficio/rischio o a intervenire modificando gli stili di vita inappropriati. Viene inoltre sottolineato che il loro impiego rappresenta un valido strumento da implementare in un processo più articolato di riconciliazione e revisione delle terapie a cui un anziano è sottoposto, tenendo presenti l'aderenza alle terapie, le priorità e gli obiettivi terapeutico-assistenziali e, non ultimo, le scelte e la volontà del paziente o del familiare-caregiver.

Un altro aspetto messo in evidenza è la necessità di adattare e contestualizzare la lista ai diversi contesti nazionali e/o locali, soprattutto tenendo conto dei farmaci in commercio e delle regole che le diverse agenzie regolatorie nazionali e/o internazionali hanno introdotto per promuovere l'appropriatezza prescrittiva.

Infine, per quanto concerne il loro impiego da parte degli operatori sanitari e in particolare dei clinici, viene evidenziato come i criteri di Beers siano da considerarsi uno strumento che ha l'obiettivo di richiamare l'attenzione su farmaci che possono creare problemi quando utilizzati nel soggetto anziano e quindi rappresentano una sorta di segnale di avvertimento per valutarne l'utilizzo, ribadendo la necessità di una condivisione-continuità di scambio di informazioni tra i diversi operatori sanitari (specialisti, medici di medicina generale, farmacisti) impegnati a diverso titolo nella presa in carico e cura del paziente anziano in politerapia.

Conclusioni

L'attuale versione dei criteri di Beers presenta un minor numero di cambiamenti rispetto alla revisione del 2012, probabilmente a causa del breve lasso temporale trascorso dal precedente aggiornamento. Tuttavia le modifiche apportate sono sostanziali, sia in relazione al grado di evidenza delle raccomandazioni sia rispetto ai contenuti. È opportuno ricordare che i criteri di Beers, così come gli altri criteri espliciti per rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive, devono essere considerati come strumenti con lo scopo di informare/educare più che limitare la libertà prescrittiva del medico. È infatti importante tener presente che tali raccomandazioni potrebbero non essere appropriate o assumere una scarsa rilevanza in particolari condizioni, come ad esempio lo stato di fine vita. In altri casi il medico potrebbe ritenere che un farmaco presente nella lista sia l'unica alternativa ragionevole per un paziente a causa di una controindicazione o scarsa tollerabilità alle possibili alternative.

I criteri di Beers rappresentano uno dei possibili criteri espliciti di valutazione dell'appropriatezza d'uso dei farmaci nell'anziano e, come sostengono gli stessi autori, dovrebbero essere utilizzati in maniera congiunta e complementare ad altri strumenti disponibili, come ad esempio i criteri START/STOPP [14].

Esistono ancora due importanti limiti all'attuale versione dei criteri di Beers: non fanno riferimento all'inappropriato sottoutilizzo di farmaci e non contemplano l'attenzione all'uso di duplicati (due farmaci della stessa classe terapeutica utilizzati contemporaneamente), condizioni che al contrario sono affrontate dai criteri START/STOPP.

Infine non deve essere dimenticato che tutti gli studi che hanno esaminato l'utilità di questi criteri avevano l'obiettivo principale di valutare la prevalenza di soggetti esposti all'uso di PIM o il tasso di riduzione a seguito di interventi formativi/educativi nei differenti setting. Attualmente mancano studi prospettici che abbiano esaminato l'efficacia dei criteri di Beers su esiti clinici importanti, come riduzione degli effetti indesiderati, degli accessi al pronto soccorso, dei ricoveri, della disabilità e della mortalità.

Accanto agli studi di utilizzo e implementazione di questi strumenti sarà quindi importante che in futuro vengano avviati studi mirati a valutarne l'impatto su esiti clinici rilevanti. Tuttavia è razionale ipotizzare che un'attenta applicazione dei criteri di Beers sia associata ad un più attento uso dei farmaci e ad un aumento delle conoscenze dei problemi farmaco-correlati, soprattutto nella popolazioni a maggior rischio di effetti indesiderati, come gli anziani con polipatologia e in politerapia.

Bibliografia

- [1] Onder G et al. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 453-9.
- [2] Fialova D et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293: 1348-58.
- [3] Landi F et al. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 791-9.
- [4] Ruggiero C et al. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging*. 2010; 27: 747-58.
- [5] Maio V et al. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35: 219-29.
- [6] Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-439.
- [7] Merle L et al. Predicting and Preventing Adverse Drug Reactions in the Very Old. *Drugs Aging* 2005; 22: 375-92.
- [8] Beers MH et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32.
- [9] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An Update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.
- [10] Spinewine A et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet* 2007; 370: 173-184.
- [11] Fick DM et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
- [12] The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [13] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 ;63(11):2227-46.
- [14] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
- [15] McLeod PJ, Huang AR, Tambllyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156:385-391.
- [16] Zhan C, Sangl J, Bierman A, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823-2829.

- [17] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J ClinPharmacol* 2007;63:725–731.
- [18] Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:153–159.
- [19] Hanlon JT, SchmaderKE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J ClinEpidemiol* 1992;45:1045–1051.
- [20] Samsa GP, Hanlon JT, SchmaderKE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: Development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J ClinEpidemiol* 1994;47:891–896.
- [21] Lipton HL, BirdJA, Bero LA, McPheeSJ. Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument. *J Pharm Technol* 1993;9:107–113.
- [22] Steinman MA, BeizerJL, DuBeau CE, Laird RD, Lundebjerg NE, Mulhausen P. How to Use the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria- A Guide for Patients, Clinicians, Health Systems, and Payors. *J AmGeriatrSoc.* 2015;63(12):e1-e7.

QUALITY ASSURANCE E FARMACOVIGILANZA PARTE III

Quality assurance in pharmacovigilance (iii)

Gianfranco De Carli

Consulente di Farmacovigilanza e QA Auditor

Keywords

Pharmacovigilance
QA
Quality
Pharmacovigilance Audit
Human safety

Abstract

This is the last of three papers related to Quality Criteria, Quality System and relevant Quality Assurance in the Pharmacovigilance area. The topics of this paper are focused on drafting a CAPA plan, checking the Signal detection and related process/decision, QA role in the literature search and MLM, business continuity and disaster recovery. A brief overview of Pharmacovigilance in the Clinical Research and possible involvement of the Pharmacovigilance QA and in the maintenance of the PSMF are included.

Introduzione

Un buon *quality assurance* (QA) dovrebbe avere una visione d'insieme di ogni progetto su cui poi esplica la sua attività. Molto spesso il QA esercita una funzione puramente di controllo/verifica a posteriori ma partecipa poco alla progettazione del sistema di Farmacovigilanza nel suo insieme. Per trarre il massimo vantaggio sarebbe opportuno coinvolgere sistematicamente il QA in tutti i momenti di progettazione di un nuovo processo o quando si avviano variazioni importanti del sistema di Farmacovigilanza.

Preparare un CAPA plan

Il piano CAPA: verificare periodicamente che le azioni siano concluse.

Nell'ambito del QA ricorre spesso l'espressione "devo preparare un CAPA" acronimo per *Corrective Actions and Preventive Actions*. In realtà si tratta di preparare un piano CAPA (*CAPA plan*) documento che di norma viene approntato per rispondere alle deviazioni (*findings*) in corso di ispezioni o audit. Nell'ambito del *Quality Management System* il CAPA è stato applicato da tempo al settore delle GMP con la finalità di eliminare le non conformità del prodotto finito, individuandone le cause e mettendo a punto delle modalità di prevenzione delle stesse.

Modelli di piani CAPA sono facilmente reperibili in Internet digitando "CAPA plan"; a titolo personale preferisco quelli che prevedono una scheda per ogni *finding* in modo da essere letti indipendentemente uno dall'altro, ma ogni azienda può organizzarlo in un modo che sia congruo con i suoi sistemi di qualità interni. Dato comunque che operiamo in Italia, un modello molto diffuso è quello che emettono gli Ispettori dell'AIFA dopo le ispezioni nel nostro Paese (**Tabella 1**).

La criticità maggiore nella realizzazione di un piano CAPA è data da un atteggiamento reattivo post audit/ispezione che molto spesso porta ad eccedere nella risposta. Un buon QA pone in guardia da questo atteggiamento che talvolta porta verso soluzioni che poi metteranno in difficoltà la Farmacovigilanza se la struttura, le persone disponibili o - fatto più complesso - l'architettura del data base non ne consentano l'attuazione.

Se la SOP "*Signal detection*" mancasse o fosse stata giudicata inadeguata, il processo per scriverla può essere lento, richiedere un supporto esterno, ma alla fine si potrà arrivare al risultato di avere sia la procedura che il processo pronto nei tempi concordati.

Tabella 1 Modello su cui riportare le azioni correttive post-ispezione

Deviazione No. 1 – XXXXXX [criticità]			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	[persona responsabile es QPPV] [stato di implementazione dato che alcune azioni possono essere attuate in tempi più brevi di quello richiesto per la stesura del piano CAPA]
Deviazione No. 2 – XXXXXX			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	
Deviazione No. 3 – XXXXXX			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	
Deviazione No. 4 – XXXXXX			
Descrizione deviazione	Azione Correttiva/Preventiva	Tempi di chiusura	Commenti (responsabili CAPAe/o stato implementazione)
[descrizione deviazione come da audit o ispezione]	[testo dettagliato delle azioni preventive e correttive eventualmente divise tra loro se attribuite ad azioni/persone/tempi di risoluzione diverse]	[XX/XX/XXXX]	

Ma se si decide di inserire nella SOP che si calcoleranno ROR (*Reporting Odd Ratio*) PRR (*Proportional Reporting Ratio*) e poi l'architettura del data base non lo consentirà ci si troverà di fronte a pericolose situazioni in caso di re-ispezione. Oppure si dovranno investire risorse talvolta eccedenti la capacità dell'azienda per uno strumento informatico adeguato o si dovrà iniziare a calcolare manualmente questi indicatori. Il piano CAPA dovrà quindi contenere soluzioni veramente perseguibili e attuabili, tali da correggere il *finding* ma senza un eccessivo appesantimento dell'operatività.

Verifiche

Una volta steso il piano CAPA il QA dovrà annotarsi tutte le scadenze e verificare che queste vengano rispettate, non esercitando un controllo puntiforme ma anche monitorando la progressione delle azioni. Quando però è l'intero sistema procedurale a dover essere rivisto, il QA dovrà esercitare una particolare attenzione alle relazioni interfunzionali. Un esempio di relazione interfunzionale oggetto di verifica è legato alle gestioni degli stampati. Un nuovo SmPC/PIL (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, RCP/Foglietto Illustrativo, FI) approvato da una CA di solito perviene al *Regulatory Affairs Department* ma il suo utilizzo interesserà la Farmacovigilanza per l'*expectedness*, il responsabile del Servizio Scientifico per l'adeguamento dei materiali promozionali ed il ritiro di quelli obsoleti, la Produzione per le vari ottemperanze di confezionamento. Il QA dovrà quindi verificare anche l'interfunzionalità di una nuova procedura e che aspetti relazionali non vadano ad ostacolare un processo che concatena operatività di funzioni diverse.

Re-ispezioni

Sono previste a livello di normativa europea e italiana, e nel nostro Paese vengono effettuate con una certa frequenza. In caso di re-ispezione il piano CAPA sarà una parte importante e la criticità di *findings* di cui era stata annunciata la correzione ma che nella realtà non sono stati accuratamente corretti è un elemento che porterà a valutazioni decisamente negative.

Signal Detection e ruolo del QA

Talvolta un parere esterno all'azienda è fondamentale per garantire l'imparzialità della valutazione del segnale.

Uno dei passaggi chiave dell'attività di farmacovigilanza è la *Signal Detection* [1]. Nel caso di una azienda operante in Europa è una delle attività più impegnative per la *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV). Il QA dovrebbe contribuire creando un meccanismo di controllo che assicuri lo svolgimento dell'attività con il minimo dispendio di energie. Fare la *signal detection* di un prodotto consolidato, sul mercato da 20 o 30 anni con poche reazioni avverse in maggioranza note e non gravi, richiede metodologie e controlli diversi dal prodotto di nuova immissione sul mercato e magari capostipite di una nuova classe terapeutica e farmacologica. Le verifiche del QA potrebbero includere:

- pianificazione della frequenza della *signal detection*
- verifica delle fonti dei dati
- verifica del rispetto dei livelli soglia per l'identificazione del segnale
- verifica delle ricerche di letteratura e di dati farmacoepidemiologici
- ricerca sui siti delle autorità sanitarie
- tracking dei potenziali segnali
- modalità decisionali dopo l'identificazione e valutazione del segnale
- modalità di comunicazione del segnale confermato

Senza entrare troppo nel dettaglio è evidente che il punto (a) verrà trattato con una frequenza elevata nei primi anni di commercializzazione mentre potrà essere oggetto di una attenzione meno pressante dopo 30 anni sul mercato ed in assenza di eventi gravi e inattesi.

Non tutti i prodotti debbono essere sottoposti a *Signal Detection* e *Signal Evaluation* in modo sistematico; ad esempio in un *portfolio* prodotti con molecole da oltre 10 anni sul mercato per le quali non vi siano particolari indicazioni dalla letteratura e dalle Autorità Sanitarie, si potrebbe attuare una griglia di valutazione come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 Griglia riassuntiva dei prodotti da non sottoporre a Signal Evaluation

Tipologia	Casi negli ultimi 3 anni	Casi nell'ultimo anno	SD/SE	Ripresa della SD
casi S/U	inferiori a 3/anno	inferiori a 3	no	3 casi nella stessa SOC in un periodo di 12 mesi
casi F/L-t	0	0	no	1 caso
casi seriuos/expected e casi non seriuos/expected	x	$x \pm 0,25 x$	no	incremento maggiore del 25% rispetto all'anno precedente
casi non seriuos/unexpected	inferiori a 3/anno	inferiori a 3	no	3 casi nella stessa SOC in un periodo di 12 mesi
segnali dalle CA o dalla letteratura	nessuno	nessuno	no	segnale dalle CA o una delle condizioni di cui sopra

SD *signal detection*; SE *signal evaluation*

Per tutti comunque il dato andrà rapportato anche ai volumi di vendita (esposizione). Va considerata inoltre la vetustà del RCP/SmPC.

A fronte di segnali invece la QPPV ed il QA dovranno monitorare le azioni da intraprendere che potranno essere suddivise in funzione della forza del segnale e delle conseguenze sul paziente (**Tabella 3**).

Tabella 3 Scala di criticità nella Signal Detection

Nessuna attività	Mantenere sotto osservazione	Mantenere sotto osservazione e ricercare proattivamente altri segnali (*)	Valutare il segnale con il supporto di esperti esterni all'azienda (**)	Agire proattivamente comunicando il segnale alle CA e variando lo SmPC
------------------	------------------------------	---	---	--

(*) (**) in entrambi i casi il supporto di esperti esterni è particolarmente raccomandabile in quanto le decisioni aziendali potrebbero essere di tipo più attendista e conservativo e quindi il confronto con persone esterne all'industria dare una valutazione più attendibile del segnale.

Una volta identificato un segnale (vedi punto f) che non sia ancora chiaramente orientante verso la modifica del SmPC/RCP e si decida per una attesa di ulteriori conferme, il QA dovrebbe verificare che l'evento o la classe di eventi tenuti sotto controllo siano adeguatamente rilevati nel corso dell'attività giornaliera. Un esempio: vi è nel database un caso di "Torsade de point" e la QPPV ha deciso di tenere questa tipologia di eventi all'attenzione; il QA dovrebbe verificare, con il supporto della QPPV e del medico valutatore, che tutte le aritmie abbiano una accurata descrizione e se ventricolari anche una documentazione ECGrafica. Se l'ECG non fosse disponibile questi casi dovrebbero avere i due tentativi di follow-up ben documentati.

Altro punto da tenere sotto controllo: il percorso, a segnale identificato e con la decisione della QPPV di modificare lo SmPC, che le funzioni regolatorie aziendali portino a compimento la comunicazione alle Autorità Sanitarie e seguano la variazione nei tempi previsti dalle procedure aziendali. È compito del QA scegliere alcuni passaggi importanti di questo processo ed inserirlo nelle sue check list come ad esempio:

- verifica trimestrale degli eventi/prodotti sotto attenzione
- verifica trimestrale di tutti i segnali aperti con in corso verifiche
- periodicità dei meeting di sicurezza (*safety committee* o *signal detection/evaluation committee*)
- verifica periodica delle azioni di modifica SmPC decise a livello dei comitati

Ai fini del QA si consiglia anche la visione delle diapositive reperibili sul sito AIFA [2].

Qualità e ricerca clinica

È recente la notizia di gravi danni ad alcuni volontari ed un caso fatale durante una sperimentazione di fase I [3]. Le reazioni avverse sembrano essersi verificate solo in un gruppo ristretto di volontari, sottoposto, per una presunta violazione del protocollo, a somministrazioni multiple contemporaneamente nella stessa giornata.

Facendo riferimento alla REGULATION (EU) No 536/2014 del 16 April 2014 [4] sulla Sperimentazione Clinica, la parola "qualità" compare 24 volte. Non sempre si tratta di qualità intesa come riferita allo spirito della presente rassegna, che vuole occuparsi solo dell'aspetto di qualità correlato alla farmacovigilanza ma il riferimento alla safety e alla qualità del dato si trova:

- a proposito delle pubblicazioni dei dati scientifici che derivano dagli studi clinici
- come requisito nel disegnare, condurre, registrare e riportare i dati degli studi clinici, con riferimento agli standard ICH ed alle GCP
- in riferimento alla sicurezza dei pazienti arruolati negli studi clinici
- all'art. 47 quando sponsor e sperimentatore sono parimenti chiamati a condurre la sperimentazioni in accordo al protocollo di studio ed agli standard di qualità
- all'art. 57 sul *Clinical Trial Master File* (CTMF) che sponsor e sperimentatore devono mantenere aggiornato e che contiene tutti i documenti essenziali alla conduzione del trial

In molte aziende il QA Clinico può essere separato da quello dedicato alla Farmacovigilanza, in altre è la stessa persona/struttura ad occuparsene. La qualità negli studi clinici si è sviluppata con le *Good Clinical Practices* (GCP) molto in anticipo rispetto alla Qualità in Farmacovigilanza. Un buon QA che si occupi di entrambe dovrebbe avere una conoscenza ampia di tutte le tipologie e fasi della ricerca clinica e dell'utilizzo successivo dei dati ottenuti. Studi di fase II e III di tipo interventistico e con finalità registrative hanno una finalità e problematiche diverse da uno studio di fase IV di tipo osservazionale e quindi anche requisiti qualitativi si modificano. La Farmacovigilanza durante la Ricerca Clinica non dovrebbe essere limitata alla sola gestione degli eventi avversi gravi (*Serious Adverse Events*, SAE) e delle Reazioni Avverse Gravi ed Inattese (*Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction*, SUSAR) o alla redazione degli DSUR (*Development Safety Update Report*) ma spaziare dalla progettazione dello studio, alla realizzazione del protocollo, alla verifica della CRF (scheda di raccolta dati), passando per la produzione delle *Investigator Brochures* e i Consensi Informati, fino alla pubblicazione dei risultati. Un'ulteriore complessità è data da fattori organizzativi aziendali che scelgono di affidare in toto l'attività di Farmacovigilanza ad una CRO, delegando anche la gestione diretta delle SUSAR; altre fanno gestire le SUSAR dalla loro Farmacovigilanza centrale o locale anche se lo studio è affidato ad una CRO. I controlli del QA dovranno tener conto di tutti questi aspetti organizzativi.

Gestione delle SUSAR

Le SUSAR sono una informazione importante per tutti gli sperimentatori e la loro divulgazione una passo fondamentale per la protezione del paziente.

Un esempio di come impostare le attività di QA è data dalla gestione delle reazioni avverse di più elevato interesse clinico. Le SUSAR infatti sono un punto cruciale della gestione dei dati di safety in uno studio clinico data la brevità del tempo di reporting e dei relativi follow-up (**Tabella 4**) [5].

Tabella 4 Tempi di invio delle SUSAR ai C.E. ed a Eudravigilance (EVCTM)

Tipologia	Tempistica
SUSAR fatali o life-threatening	7 giorni
SUSAR	15 giorni
follow-up	8 giorni

Il QA dovrà mettere a punto una verifica del processo con un *Key Performance Indicator* (KPI) che descriva la percentuale delle SUSAR processate in tempo. I passaggi da utilizzare per il calcolo del KPI potrebbero essere:

- i tempi di comunicazione tra singolo centro e la CRO
- i tempi tra singolo centro e lo Sponsor
- i tempi tra sponsor/CRO e EVCT
- i tempi tra sponsor/CRO e comitato etico
- le modalità di apertura del cieco

Tutti sono aspetti critici, in quanto la disseminazione delle SUSAR svolge un ruolo primario nella protezione del paziente. Particolare attenzione sarà posta sull'opportunità che lo sponsor, per reazioni di particolare rilevanza e di natura non chiara, aggiorni tempestivamente l'*Investigator Brochure*. Essendo la revisione dettata da motivi di safety, sarà coinvolta la Farmacovigilanza (e così il QA); parimenti ci sarà un coinvolgimento nella verifica della tempestiva stesura dei Consensi Informati e del loro costante aggiornamento presso i Centri di Sperimentazione, Comitati Etici, CRO, CRA, Monitors, *Steering Committee* etc.

Questo paragrafo necessita comunque di maggiore approfondimento soprattutto in considerazione delle peculiarità organizzative, della dimensione della ricerca (come nel caso di ampie multicentriche internazionali) e dello Sponsor farmaceutico o Istituzionale.

La ricerca di letteratura

Nel mondo digitale alcune segnalazioni possono arrivare anche da fonti non scientifiche.

La letteratura scientifica, come descritta nella GVP modulo VI [6], è una fonte importante di segnalazioni. A grandi linee la ricerca di letteratura si divide in due grandi aree:

- ricerca di letteratura finalizzata al reperimento dei *case report*
- ricerca di letteratura finalizzata all'inclusione nei *Periodic Safety Update Reports* (PSUR)

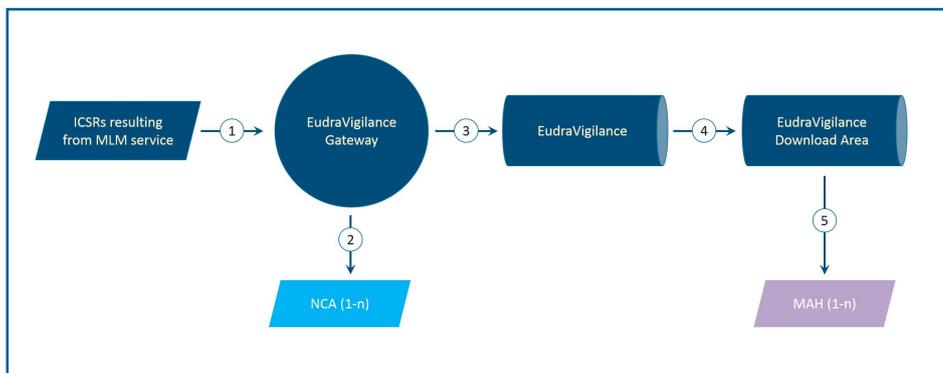
La prima deve essere condotta almeno una volta alla settimana utilizzando le banche dati che indicizzano la letteratura scientifica mondiale. La seconda può essere eseguita con frequenza inferiore ma il più delle volte viene fatta in parallelo alla prima.

MLM - Medical Literature Monitoring

La ricerca dei *case report* di letteratura, attività importante ma onerosa per le aziende, ha visto di recente (completamente operativo dal 1 settembre 2015) una importante azione dell'EMA che ha centralizzato questa ricerca per un considerevole gruppo di principi attivi [7]. La lista dei principi attivi è reperibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp. Il servizio MLM - *Medical Literature Monitoring* si incarica di reperire i *case report* e dopo validazione inserire i relativi *Individual Case Safety Report* (ICSR) direttamente in Eudravigilance dove i *Marketing Authorisation Holder* (MAH) potranno reperirli, scaricarli ed implementarli nel loro database per gli utilizzi successivi (come ad es. *Signal Detection, line listing* per gli PSUR etc) (**Figura 1**).

I MAH per tutti i prodotti inseriti nel MLM potranno evitare di condurre le ricerche settimanali di letteratura indicizzata mentre dovranno continuare la ricerca sulle riviste locali (ovvero di tutti i Paesi in cui commercializzano i prodotti) sia elettroniche che cartacee.

Figura 1 Il percorso degli ICSR che derivano dal servizio MLM



Ricerca di letteratura indicizzata e non indicizzata

Per ogni molecola non prevista nell'elenco del MLM si deve condurre in accordo alla GVP una ricerca almeno settimanale. Il QA dovrà verificare che la Farmacovigilanza conduca in modo accurato questa attività di ricerca e che sia in grado di dimostrare la corretta esecuzione della stessa.

La ricerca di letteratura deve comparire nelle check list almeno trimestralmente. Semplificando, la Farmacovigilanza prepara il programma annuale nonché mantiene un registro cartaceo o elettronico che dimostri che, per tutte le molecole non inserite in MLM, venga condotta una ricerca settimanale sia sulla letteratura indicizzata che non indicizzata.

Per dare un suggerimento operativo si può creare un folder elettronico in un server aziendale dove per ogni anno vi siano 52 cartelle (una per settimana) contenenti le stringhe di ricerca e i relativi *print out* provenienti da MedLine o PubMed. Un esempio di stringa per una molecola è riportato nel box sottostante.

```

AND 'adverse drug reaction'/exp OR adverse:de,ab,ti OR 'side effect':de,ab,ti OR 'side effects':de,ab,ti OR
'side effect':lnk OR 'drug overdosÉ/exp OR overdos*:de,ab,ti OR 'drug misusÉ/exp OR misus*:de,ab,ti OR
'drug abusÉ/exp OR 'substance abusÉ/exp OR abus*:de,ab,ti OR 'pregnancy'/exp OR pregnan*:de,ab,ti
OR 'pregnancy complications'/exp OR 'lactation'/exp OR 'breast feeding'/exp OR ('milk human'/exp AND
'secretion'/exp) OR 'fertility'/exp OR 'reproduction'/exp OR 'fetus'/exp OR 'embryo'/exp OR terat*:de,ab,ti OR
'drug efficacy'/exp OR 'drug withdrawal'/exp OR 'medication error'/exp OR 'death'/exp OR death*:de,ab,ti
OR fatal*:de,ab,ti OR 'drug interactions'/exp OR 'drug interaction'/exp OR 'carcinogenicity'/exp OR
carcinogen*:de,ab,ti OR mutagen*:de,ab,ti OR 'off label drug usÉ/exp OR 'occupational exposurÉ/exp OR
'toxicity'/exp OR toxic*:de,ab,ti OR pharmacotox*:de,ab,ti OR neurotox*:de,ab,ti OR cardiotox*:de,ab,ti
OR nephrotox*:de,ab,ti OR immunotox*:de,ab,ti OR hepatotox*:de,ab,ti OR cytotox*:de,ab,ti OR
immunocytotox*:de,ab,ti OR 'intoxication'/exp OR 'congenital disorder'/exp OR 'drug treatment failurÉ/exp OR
'case report'/exp OR 'case reports':de,ab,ti OR 'environmental exposurÉ/exp OR 'treatment contraindication'/
exp OR 'drug contraindication'/exp OR 'injury'/exp OR suicide:de,ab,ti OR 'poisoning'/exp OR 'drug tolerancÉ/
exp/mj OR 'treatment failurÉ/exp/mj OR 'drug resistancÉ/exp/mj OR 'substancerelated disorders'/exp OR
'treatment failurÉ/exp OR 'drug resistancÉ/exp OR 'drug resistancÉ:lnk) AND [humans]/lim
  
```

Per la letteratura non indicizzata la QPPV dovrebbe predisporre all'inizio di ogni anno una tabella con le riviste da controllare (cartacee o reperibili sul web) e il QA dovrebbe inserire la verifica, almeno trimestralmente, nella check list della farmacovigilanza.

La ricerca sul web

Entriamo in un ambito alquanto complesso per la enorme quantità di dati e citazioni che si possono reperire sul web non tutte dotate dello stesso livello di attendibilità. Se la GVP è alquanto chiara sulla necessità di monitorare almeno settimanalmente la letteratura, resta un ragionevole dubbio sulla necessità di monitorare con la stessa frequenza il web. Un buon modo potrebbe essere uno screening mensile utilizzando google™. Le funzioni di questo motore di ricerca permettono di selezionare dal menù "ricerca avanzata", limitando la ricerca alle zone geografiche e al periodo richiesto.

- soggetto (molecola e brand name)
- periodo
- lingua
- Paese

Il QA dovrà garantire che il programma di ricerca sia definito in accordo al *portfolio* prodotti ai Paesi di commercializzazione e che la QPPV provveda all'immediato aggiornamento. Il QA verificherà anche il rispetto dei tempi concordati ovvero che la cadenza mensile o settimanale venga rispettata e che le prove dell'avvenuta ricerca siano accuratamente documentate ed archiviate.

Risk Management Plan

Non si può sapere tutto di un farmaco ma si devono mettere in atto delle strategie per arrivare ai più alti livelli di conoscenza del rischio da farmaco.

Il Risk Management Plan (RMP) è un documento che deve aiutare a meglio definire il profilo di beneficio/rischio una volta che il farmaco viene immesso sul mercato [8]. Dovrebbe essere caratterizzato da tre parti principali, come in **Figura 2**.

Un esempio di check list per la verifica del RMP potrebbe essere divisa in tante sezioni, come l'esempio in **Figura 3** tratto da un contributo preparato dal gruppo di lavoro del GIQAR (Gruppo Italiano Quality Assurance nella Ricerca) della SSFA (Società di Scienze Farmacologiche Applicate).

Il QA di Farmacovigilanza può giocare un ruolo rilevante nella definizione delle modalità di minimizzazione del rischio e dei risultati di queste azioni. I RMP infatti possono poi essere raggruppati in due grandi categorie, quelli che contemplano:

- azioni routinarie di farmacovigilanza
- misure aggiuntive di farmacovigilanza

Nel primo caso il ruolo del QA è legato alle azioni previste nel sistema di qualità per la Farmacovigilanza; nel secondo caso l'attuazione delle misure aggiuntive richiederà un intervento del QA al di fuori degli standard classici.

Figura 2 La concettualità del RMP

Definizione del profilo beneficio/rischio	Descrizione di un profilo noto e valutazione di aree di non-conoscenza	Ruolo del QA
Pianificazione delle attività per aumentare la conoscenza del profilo beneficio/rischio	Previsione e pianificazione di attività per aumentare la conoscenza sul farmaco	
Implementazione delle attività e valutazione di risultato	Messa in pratica delle azioni di riduzione/contenimento del rischio	

Figura 3 Esempio di check list per il RMP

RMP Content - Part II		Notes	Findings Y/N	Regulatory Reference
5.2.1	When the RMP Part II - Module SIV is available and if parts of the target population have not been studied, have appropriate safety concerns (see RMP Module SVII.3 and SVIII) in relation to potential risks and missing information been included?			RMP template: PART II SIV - sec. SIV.3, SIV.4
5.2.2	Verify the key words used for the literature search (e.g. Active Ingredient + Brand + risk)			RMP template: PART II SVII.3
5.2.3	Verify that the <i>important identified risks, important potential risks and important missing information</i> reported in the Module SVIII are consistent with the Module SVII.3.			RMP template: PART II SVII -sec. SVII.3
RMP Content - Part III		Notes	Findings Y/N	Regulatory Reference
5.3.1	Does the RMP Part III (Pharmacovigilance Plan) identify the Pharmacovigilance activities (routine and/or additional) to be performed for each safety concern summarized in the RMP Module SVIII? Please, consider that the Routine Pharmacovigilance Activities are those required to fulfil the legal requirements therefore they are mandatory.			RMP template: PART III

Azioni di minimizzazione del rischio e verifica della loro efficacia

In genere si tratta di materiale educativo che può avere come utilizzatore finale il medico o il paziente o entrambi [9]. Si tratta sempre di materiali approvati dalle Autorità Sanitarie che poi andranno distribuiti sia durante le usuali attività di informazione scientifica o attraverso canali alternativi come il web, sia con modalità aperte al pubblico o riservate (siti con registrazione e password).

Il QA potrà verificare le tempistiche di invio all'Autorità, di implementazione delle misure, l'accessibilità e il numero di accessi rispetto all'atteso. Il QA di una casa madre dovrà anche verificare l'effettiva ed efficace distribuzione alle Affiliate ed il loro coinvolgimento nel concordare le suddette attività con le Autorità Regolatorie locali. Sull'utilità delle misure di minimizzazione si potrà agire in diversi modi (**Tabella 5**).

Tabella 5 Check list per azioni di minimizzazione del rischio

AZIONE	VERIFICA
Distribuzione di materiali a cura ISF	Tempi di realizzazione e copertura del target
Creazione di un sito web dedicato	Tempi di realizzazione e numero degli accessi
Spedizioni di materiali educazionali	Copertura del target e tempi di attuazione
Tutti i tipi di azione	Invio e approvazione dell'Autorità Sanitaria

A valle delle azioni potrebbe essere indicato condurre analisi su indicatori di efficacia dell'azione di minimizzazione del rischio attraverso l'appropriatezza delle indicazioni; ad esempio valutando l'appropriatezza dell'indicazione di tutte le segnalazioni di reazione avverse del prodotto ricevute nel periodo; anche l'assenza di messaggi promozionali da tutte le azioni di minimizzazione del rischio andrebbe verificata, ma forse potrebbe essere al di fuori del mandato del QA.

I sistemi informatici dedicati alla Farmacovigilanza

I sistemi informatici dedicati alla Farmacovigilanza non hanno criticità diverse da quelli di altri supporti informatici dedicati alla produzione o alla parte amministrativa e finanziaria della azienda farmaceutica ma sono comunque parte del sistema di qualità della Farmacovigilanza. Vengono esplicitamente menzionati nella GVP modulo I, necessitano quindi di validazione e sono oggetto di audit interni ed ispezioni regolatorie [10].

Anche la loro sicurezza, così come la sicurezza dei dati contenuti sono di rilevante interesse per l'azienda, sia a garanzia della stabilità dei dati sia del controllo degli accessi. Il compito comunque esula da quello di un QA dedicato alla Farmacovigilanza e ne parliamo solo per una conoscenza di tipo generale.

La validazione del database di Farmacovigilanza

Sono necessari degli esperti del settore ma il QA deve verificare che sia disponibile la relativa documentazione.

La validazione dei database dedicati alla Farmacovigilanza prevede una serie di documenti e di test che non sono di competenza del QA di Farmacovigilanza ma che è utile almeno sommariamente conoscere quando si acquista o si affitta un database per verificarne l'esistenza e la produzione da parte di un ente certificatore che sia indipendente dal venditore o produttore del sistema informatico. Di seguito l'elenco dei documenti che però non hanno una denominazione univoca e sono posti solo a titolo esemplificativo.

- *validation plan*
- *risk assessment*
- *user requirements specification*
- *functional requirements*
- *design specifications*
- *traceability matrices*
- *installation qualification*
- *operational qualification*
- *performance qualification*
- *test protocol deviations*

Il QA deve però verificare che siano recenti e che abbiano dei rinnovi sistematici (2-3 anni) e che comunque vengano rifatti ogni volta, ad esempio, che viene modificata l'architettura del database. La maggior parte dei database commerciali reperibili nel nostro Paese rispondono a questi requisiti.

Per un maggior approfondimento si può consultare *FDA Code of Federal Regulations Title 21 Chapter I part 11* [11].

La business continuity

Si deve garantire che le attività di Farmacovigilanza possano essere svolte anche in casi di eventi non comuni come epidemie, calamità naturali, incidenti disastrosi.

Garantire la continuità del business, nel mondo attuale caratterizzato da processi per la maggior parte informatizzati, quindi dotati di una elevata velocità intrinseca, diventa una priorità anche per l'azienda farmaceutica. Si pensi ad esempio che in molte procedure di Farmacovigilanza l'espressione "in 24 ore" "in un giorno lavorativo" sono presenti in svariati processi.

Terremoti, inondazioni ma anche un incendio, anche limitato, in un'area aziendale o più semplicemente una banale epidemia influenzale che impedisca di venire a lavorare due persone della stessa unità (in molte aziende la Farmacovigilanza è composta da un numero ridotto di persone) necessitano che sia previsto un *Business Continuity Plan*.

Il Business Continuity Plan

Il *Business Continuity Plan* (BCP) è un piano aziendale in cui vengono analizzati i processi, viene assegnata loro una priorità e si individuano le modalità ottimali per condurre a termine i processi più importanti in attesa del ritorno all'operatività ottimale:

- assicurare il ritorno alla situazione ottimale
- scegliere i processi da garantire
- stabilire modalità alternative per garantire l'operatività
- saper programmare il ripristino con priorità ai processi più importanti
- portare al ripristino di tutti i processi in modo efficace

La Farmacovigilanza entra di diritto nel BCP, anche se la tipologia di lavoro principalmente fondata su strumenti informatici e sul web consente delle rapide ed economiche soluzioni. La diffusione dei PC portatili e della connettività ad Internet, unita al fatto che la Rete Nazionale di Farmacovigilanza così come Eudravigilance sono basate sul web, permette di lavorare da remoto senza insormontabili difficoltà e con una sufficiente efficienza. Il fatto che alcuni operatori di Farmacovigilanza di alcune aziende possano lavorare da casa fa capire che non vi siano particolari problemi se non per le grandi aziende che processano a livello globale 50-100.000 ICSR/anno. Anche l'uso diffuso della telefonia mobile con telefoni sempre più in grado di fare operazioni complesse rendono più facile affrontare le potenziali emergenze. La stragrande maggioranza delle aziende fornisce il personale di Farmacovigilanza di telefonia cellulare e molti dei sistemi di centralino utilizzati dalle aziende possono essere impostati da remoto e deviare chiamate su numerazioni alternative senza particolari difficoltà. Il QA dedicato alla Farmacovigilanza verificherà che vi sia una adeguata dotazione di PC in grado di permettere di lavorare da postazioni alternative ed una adeguata connettività in un sito alternativo. Alcune aziende si prendono carico di installare a casa dei propri dipendenti linee ADSL efficienti oppure di prevedere spazi aggiuntivi in altre sedi, ad esempio nel caso che la sede aziendale sia diversa dal sito produttivo. Un open space dotato di postazioni lavorative e connessioni adeguate sarebbe sufficiente ad ospitare processi vitali in caso di inagibilità della sede primaria.

Può essere utile che il QA in fase di stesura del BCP preveda anche la individuazione di figure alternative; ad es. *Regulatory Affairs Officer/manager*, il Direttore Medico, Ricerca Clinica e il relativo personale possono fungere momentaneamente da back-up uno dell'altro.

La sezione di BCP relativo alla Farmacovigilanza potrebbe essere inserito in una check list con verifiche annuali

Il disaster recovery

Legato principalmente alla capacità di riprendere l'attività informatica dopo un evento catastrofico, il *disaster recovery* è una parte della *business continuity*. Sostanzialmente il *disaster recovery* si attua duplicando i dati di un server su un secondo, ad una certa distanza dal primo in modo di non essere coinvolto nell'evento disastroso e in grado di sostituirsi in parte o totalmente al primo in un tempo predefinito che può essere quasi istantaneo (nelle forme più avanzate in cui ogni dato nel primo computer è replicato

immediatamente in un secondo) o comunque con un tempo che va dalle 2 ore ai 2 giorni in base alle necessità o all'investimento fatto.

L'importanza per la Farmacovigilanza è legata alla gestione degli ICSR che i caso di numerosità annua elevata ha necessità di essere appoggiata ad un data base in grado di mantenere sotto controllo i vari output del sistema di Farmacovigilanza come i *Quality Controls*, i follow-up, le *Medical Evaluations*, la generazione di CIOMS, di file .xml, i line listing per gli PSUR/DSUR, l'invio a EV o alle CA. Anche altre attività di Farmacovigilanza sono appoggiate a computer/server aziendali basti pensare alle piattaforme di e-learning, agli archivi degli SmPC, al calcolo della disproporzionalità nella *Signal Detection*. Il QA di Farmacovigilanza deve verificare che il piano sia presente e coerente con le normative locali; ad es. in Italia un secondo server non ha particolari distanze da rispettare mentre la normativa statunitense richiede almeno 21 miglia di distanza dal primo. Con l'avvento del "cloud computing" tale possibilità è garantita da un certo numero di società informatiche e telefoniche a costi decisamente accessibili.

PSMF e il suo controllo e mantenimento

Il PSMF rappresenta uno dei momenti di maggior impegno per la QPPV ed il suo staff; è necessaria una collaborazione interfunzionale.

Questo punto merita una trattazione più ampia di quella che è inserita nella presente rassegna. Le modalità seguite da ogni azienda per preparare il proprio PSMF [12] sono tipiche e non facilmente armonizzabili. La scelta dell'Autorità Sanitaria europea di non dare indicazioni cogenti sulle modalità di realizzazione rende difficile creare uno standard di riferimento.

Il QA comunque dovrebbe essere doppiamente coinvolto nel PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*): *in primis* quando dovrà supportare la QPPV nella stesura del sistema procedurale e del sistema di qualità in generale che devono trovare estensiva descrizione al punto B.4.7. PSMF "section on quality system"; poi quando dovrà discutere le modalità di tracciatura delle revisioni del PSMF.

Le sezioni di PSMF in cui il QA dovrebbe avere un ruolo attivo come Autore sono principalmente le parti dove sono descritte:

- *Audit of the Pharmacovigilance System*
- *Standard Operating Procedures and Training*
- *Pharmacovigilance System Performance*
- *Quality System*
- *Procedural Documents*
- *Document and Record Control*

e gli Annex, anche se il coinvolgimento è sicuramente più ampio e trasversale su tutto il PSMF:

- Annex E: Master list delle Pol/SOP/WI e descrizione delle stesse
- Annex F: Indicatori di Performance (KPI) e risultati ottenuti
- Annex G: Piano di audit e audit eseguiti
- Annex I: Logbook

Comunque nei logbook tutte le variazioni andranno tracciate e l'intervento del QA sarà indispensabile.

Supporti informatici dedicato al PSMF

La relazione interfunzionale nella preparazione e nel mantenimento del PSMF potrebbe essere un altro punto di forza del QA. Ad esempio il QA potrebbe farsi promotore della realizzazione di un supporto informatico *ad hoc* in cui le varie sezioni che devono essere completate siano già predisposte in appositi formati mantenuti aggiornati da più funzioni, come la Direzione Affari Regolatori che potrebbe travasare in automatico ogni aggiornamento del listino prodotti; la Direzione Business Development e Licenze che dovrebbe tenere aggiornato l'elenco dei *Third Parties Agreements* ed i relativi SDEA associati etc.

Vi sono software come i *Document Management System* che anche se nati con altre finalità potrebbero essere "addomesticati" ed asserviti alla gestione del PSMF ed al controllo dello stesso da parte del QA, soprattutto per aziende che operano su molti Paesi e con un gran numero di contratti commerciali. Il PSMF resta comunque un paragrafo aperto e da approfondire.

Conclusioni

Con questo si conclude una rassegna di 3 articoli che vuol essere una prima lettura per chi dovesse occuparsi del QA dedicato alla Farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche. Un maggior approfondimento sarà sicuramente necessario, così come una attenta lettura dei Regolamenti e Direttive e i GVP Modules con particolare riferimento al Module I.

Chi intende dedicarsi a questa attività dovrà tener presente che conoscenza ed esperienza sono indispensabili ma soprattutto che un buon QA prima ancora di rilevare le deviazioni (*findings*) deve conoscere il processo di Farmacovigilanza ed interpretare le motivazioni delle deviazioni cercando di comprendere e segnalare prima gli aspetti macroscopici del processo e poi i dettagli di minor rilevanza per la Qualità. Qualità e formazione sia per la QPPV che per il QA così come per lo staff di Farmacovigilanza restano il fondamento ma non secondaria e anche formazione interna di tutte le strutture che in qualche modo si interfacciano con la Farmacovigilanza

Biblio-Sitografia

- [1] GVP module IX Signal detection, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [2] Sottosanti L. La gestione del segnale, reperibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2015-10-22.21_Sottosanti_Gestione_segnali.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [3] Nature, vol. 529, issue 7586, disponibile al sito <http://www.nature.com/news/scientists-in-the-dark-after-french-clinical-trial-proves-fatal-1.19189>. Ultimo accesso il 14 gennaio 2016.
- [4] REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, disponibile ai siti http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. Ultimo accesso il 14 gennaio 2016.
- [5] Sottosanti L. La Farmacovigilanza in sperimentazione Clinica, reperibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2014.12.03_Sottosanti-irenze_FV_in_Sper_Clinica.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [6] GVP module VI, Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [7] New functionalities in support of the medical literature monitoring service, reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186798.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [8] GVP module V Risk Management System, reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [9] Sottosanti L., Il risk management System, reperibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2015-11-30_Sottosanti-MS_30112015.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [10] Porcelli P., Sistemi computerizzati e data base di Farmacovigilanza, disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/11-25-2014_Porcelli-Pharmacovigilance.pdf. Ultima consultazione 14 febbraio 2016.
- [11] FDA - Code of Federal regulations Title 21 Chapter I part 11, disponibile al sito <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFR-Search.cfm?CFRPart=11&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.8.2>. Ultimo accesso il 14 gennaio 2016.
- [12] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance System Master File, Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf Ultimo accesso il 14 febbraio 2016.
- [13] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audit. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136233.pdf. Ultimo accesso il 14 febbraio 2016.

GESTIONE DEL PAZIENTE IPERTESO: NUOVO ALGORITMO AIFA/SIIA

The management of hypertensive patient: the new AIFA/SIIA Algorithm

Claudio Borghi¹, Claudio Ferri²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna.

² Divisione di Medicina Interna e Nefrologia, Università dell'Aquila

Keywords

Hypertension
Algorithm
AIFA
SIIA
Drugs

Abstract

The problem of the treatment of hypertension is still a challenging situation in day-to-day clinical practice. In particular despite the availability of detailed guidelines, the rate of blood pressure control is far from optimal with only a partial interaction between the characteristics of the patients and the properties of antihypertensive drugs. The therapeutic approach to hypertensive disease could be significantly improved by identifying the patients to be treated as well as the most appropriate drug treatment with the aim of improving blood pressure control and reducing the cardiovascular risk. The new AIFA-SIIA algorithm has been developed in cooperation between the Italian drug agency (AIFA) and the Italian Society of Hypertension (SIIA) with the aim to provide to the doctor and the patient a simple tool for the identification of the most correct approach to hypertension treatment. The algorithm follows a typical "sliding-door" approach based on the assessment of the initial level of blood pressure as well as on the presence/absence of some specific patient's features that contribute to the decision in term of which type of drug, type of combination of drugs and possible additive treatment. It is a very easy and simple procedure, that can be downloaded on line and completed very rapidly and allows the identification of the most reliable approach to hypertension control and prevention of cardiovascular risk. The wide spread use of the AIFA/SIIA algorithm, that shares scientific experience and regulatory approach to hypertension treatment, will certainly open a new modality of management of risk factors and diseases whose finality is to keep all informed and updated through a virtual procedure with many practical implications.

L'algoritmo AIFA

L'approccio clinico è terapeutico alla ipertensione arteriosa è certamente un problema più complesso di quanto appaia per la enorme mole di pazienti, le diverse caratteristiche dei farmaci antipertensivi e le specifiche modalità di applicazione della loro efficacia sulla base dei risultati degli studi clinici controllati. Dal alcuni mesi, sul sito web della Agenzia Italiana del farmaco (<https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/survey/index>) è fruibile liberamente il nuovo algoritmo preparato dall'Agenzia Italiana per il Farmaco(AIFA) in sinergia con la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) per la diagnosi, la gestione ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Questo algoritmo costituisce senz'altro una interessante novità. L'ipertensione arteriosa, infatti, rappresenta in Italia un problema clinico e terapeutico di enorme e crescente rilevanza, interessando ormai 20 milioni di cittadini italiani di entrambi i generi (**Figura 1**), con coinvolgimento ancor più rilevante della popolazione in età avanzata (**Figura 2**) e, purtroppo, comparsa ormai comune dell'ipertensione arteriosa di tipo essenziale anche nelle fasce di età un tempo interessate solo dall'ipertensione secondaria (**Figura 3**).

Corrispondenza: Claudio Borghi. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna. Via Zamboni 33, 40126 Bologna. E-mail: claudio.borghi@unibo.it

Figura 1 Ipertensione arteriosa in Italia
Sito web SIISA –
consultato il 10/03/2016

L'ipertensione arteriosa colpisce in Italia il 33% degli uomini e il 31% delle donne

ISTAT: L' Italia ha 60.782.668 abitanti, di cui
19.450.453 sono ipertesi

Nord Est: 37% degli uomini e 29% delle donne

Nord Ovest: 33% degli uomini e 29% delle donne

Centro: 31% degli uomini e 29% delle donne

Sud e Isole: 33% degli uomini e 34% delle donne

Figura 2 Ipertensione arteriosa in Italia: dai 65 anni in poi
De Luca AMC. PASSI
d'Argento, Gennaio 2015

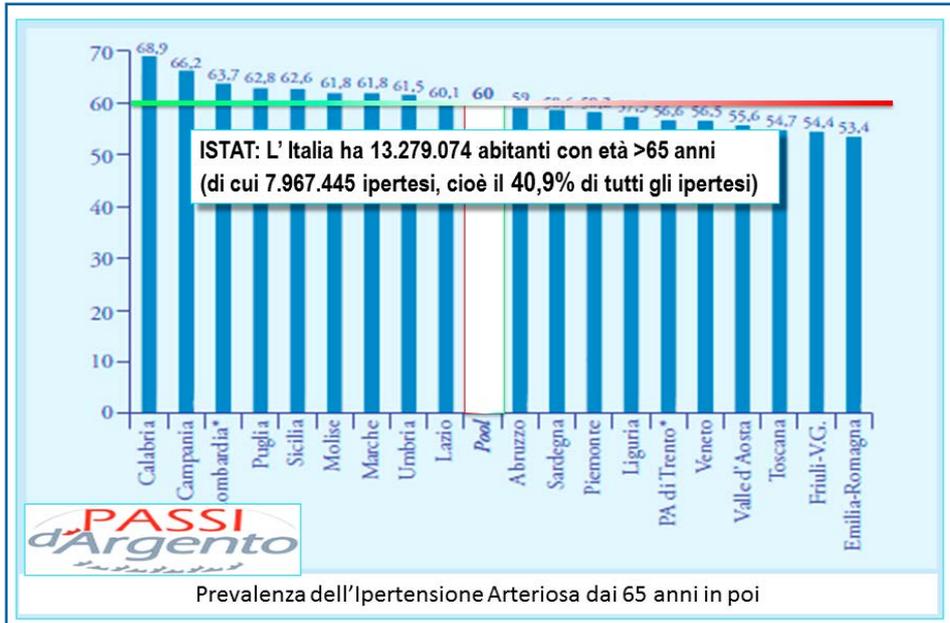


Figura 3 Ipertensione arteriosa in Italia: gli adolescenti
Modificata da Menghetti
et al [1]

Prevalenza di ipertensione ed obesità (N 693 adolescenti, 11,2+0,6 anni)

Sovrappeso	23,1%
Obesi	3,3%
Con pressione alta-normale	5,2%
Ipertesi	7,8%
<i>Non trattati</i>	<i>100,0%</i>
<i>dieta ipersodica</i>	<i>60,0%</i>
<i>Inattività fisica</i>	<i>75,8%</i>
<i>> 3 ore al giorno davanti alla TV</i>	<i>40,0%</i>

Considerata nel contesto della sindrome metabolica ed addizionando a quella dell'ipertensione conclamata la presenza anche di una pressione alta-normale (**Figura 4**), si evince come quello della penisola sia un popolo dal rischio cardiovascolare che, mediamente, si può collocare a cavallo tra il moderato ed il francamente elevato. A fronte di ciò, malgrado ogni sforzo di medici di famiglia e specialisti – particolarmente quelli operanti nei Centri e negli Ambulatori accreditati sul territorio dalla SIIA – il sentire comune del paziente italiano è ancora lontano dal considerare il proprio livello tensivo come qualcosa da prendere molto seriamente. Osservando i dati OSMED più recenti (**Figura 5**), infatti, è facile rilevare come l'aderenza al trattamento antipertensivo sia ancora troppo modesta. Ciò, molto probabilmente, non deriva da un suggerimento medico relativo alla sospensione di una terapia precedentemente prescritta, bensì dalla percezione che il paziente ha del proprio livello tensivo, spesso ignorato o ritenuto comunque poco influente in termini prognostici.

A causa di questa sottovalutazione, l'ipertensione arteriosa era ed è il fattore di rischio più importante in Italia nel determinismo di un infarto miocardico e/o di un ictus

Figura 4 Ipertensione arteriosa in Italia: il “cumulo” con la pressione alta-normale
Modificata da Tocci et al [2]

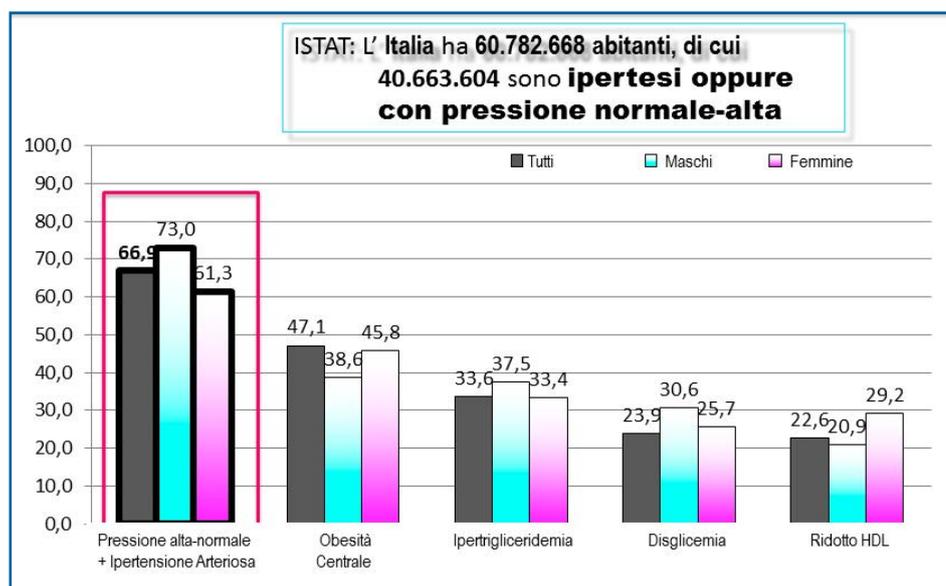


Figura 5 Ipertensione arteriosa in Italia: il fenomeno della modesta aderenza al trattamento prescritto
Dati OSMED 2015

Aderenza al trattamento Antipertensivo Dati OSMED 2015	2014 N = 4.354.334		2013 N = 4.253.410		2012 N = 4.163.262	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	55,5	0,2	55,3	1,3	54,7	/
Area geografica						
Nord	56,8	1,7	55,8	0,9	55,3	/
Centro	50,4	-7,7	54,6	0,4	54,4	/
Sud	56,2	3,0	54,5	3,4	52,7	/
Genere						
Maschio	57,4	-0,1	57,4	1,1	56,8	/
Femmina	53,9	0,5	53,6	1,3	52,9	/
Classi di età						
≤45	33,1	0,7	32,8	2,4	32,1	/
46-65	50,6	-0,4	50,8	0,8	50,4	/
66-75	60,1	-0,1	60,2	0,8	59,7	/
>75	60,1	0,4	59,8	1,1	59,2	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	24,0	2,1	23,5	0,2	23,4	/
Già in trattamento	59,7	0,0	59,7	1,0	59,1	/
Comorbidità						
Senza peggioramento evento CV o diabete	53,2	0,3	53,0	1,3	52,3	/
Con peggioramento evento CV o diabete	66,6	-0,5	66,9	0,9	66,3	/
TOTALE senza occasionali*	58,8	0,0	58,8	1,0	58,2	/
	%	var. %	%	var. %	%	var. %
TOTALE Occasionalità	5,7	-3,1	5,9	-3,1	6,1	/

cerebri, giocando inoltre un ruolo cardine anche per l'insorgenza di insufficienza renale conclamata e, infine, di vasculopatia periferica.

Per interrompere questo circolo vizioso tra mancata conoscenza del problema tensivo da parte del paziente e rilevanza estrema del problema tensivo stesso in chiave di costi umani e monetari, AIFA ha meritoriamente deciso di razionalizzare l'approccio al singolo paziente iperteso, sfruttando il modello ben noto dell'algoritmo progressivo. Nelle prime schermate, pertanto, il medico viene aiutato a comprendere come diagnosticare correttamente la presenza di ipertensione arteriosa, distinguendo con semplicità - grazie ad un clic sulla risposta corretta - tra le diverse pressioni (in ambulatorio medico e fuori dal medesimo, misurate dal medico oppure dal paziente) e tra il reale incremento pressorio e la "ipertensione da camice bianco". Pur non potendo fornire anche una lezione approfondita sul monitoraggio pressorio, sulla variabilità della pressione arteriosa e sui diversi tipi di apparecchio, l'algoritmo però rende di facile comprensione anche il ruolo della pressione come variabile dinamica, con un suo ritmo circadiano che è sempre bene conoscere nel singolo paziente, per evitare sia di lasciare ore scoperte dalla terapia, sia di ridurre eccessivamente la pressione arteriosa.

Una volta indicato quale è il percorso corretto nella diagnostica, l'algoritmo poi prosegue con una serie di schermate successive, in cui il professionista indica i dati salienti del proprio paziente e, in risposta, ottiene una indicazione terapeutica di massima, utilissima per selezionare obiettivo del trattamento e selezione del medesimo.

Un modello di flusso molto semplice, pertanto, che consente nel breve di razionalizzare ed omogeneizzare l'approccio al paziente iperteso.

La rilevanza teorico-pratica dell'algoritmo AIFA

Al di là della semplicità di uso, l'algoritmo proposto da AIFA e dalla SIIA è un meritorio contributo alla necessaria sinergia che deve realizzarsi tra chi è preposto a controllare e promuovere razionalizzazione ed appropriatezza delle diverse terapie e società scientifiche. Questo tipo di sinergia è assolutamente indispensabile per la moderna medicina, in cui non è più pensabile gestire in modo erratico ogni singola patologia ed ignorare la sempre minore disponibilità di risorse economiche. L'algoritmo, quindi, è un validissimo contributo al medico e al paziente, cui non vengono forniti veti o obblighi, bensì informazioni e semplificazione non semplicistica. Il clinico più moderno, infatti, ha bisogno di un trattamento antipertensivo che sia molto semplice nei suoi obiettivi: in grado di ottenere la riduzione della pressione arteriosa al di sotto di valori sistolo-diastolici pari a 140/90 mmHg nella popolazione generale, 140/85 mmHg in quella diabetica e variabili tra questi e valori più cautelativi - con sistolica contenuta entro i 150 mmHg - nella popolazione anziana [3]. Nelle nefropatie proteinuriche di qualsivoglia origine, invece, è auspicabile anche il raggiungimento di valori pressori più ridotti, ad esempio al di sotto di un valore sistolico pari a 130 mmHg [3]. Questo è il dettato delle Linee Guida, ma è ovvio come il buon senso debba governare sempre l'approccio al singolo paziente, non di rado ancor più delle Linee Guida stesse. In una recente metanalisi, la valutazione di 50 studi clinici randomizzati per un totale di 58 comparazioni tra diversi farmaci antipertensivi (247.006 pazienti, pari a 1.029.768 pazienti/anno) ha mostrato come tutti i farmaci antipertensivi siano in grado di ridurre il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e cerebrovascolari [4]. Pur tuttavia, soffermandoci solo sui vantaggi classe-specifici, i diuretici hanno mostrato vantaggi rispetto alle altre classi di farmaci per quanto attiene la prevenzione dello scompenso cardiaco; i calcioantagonisti si sono dimostrati più efficaci di altre classi di farmaci antipertensivi nel ridurre l'ictus cerebri e la mortalità per tutte le cause; gli ACE-inibitori si sono dimostrati migliori nella prevenzione della malattia coronarica e, come gli ARB, dello scompenso cardiaco [4]. In una altrettanto recente metanalisi di tipo network, relativa per buona sostanza al diabete complicato da nefropatia [5], la riduzione pressoria operata dall'ACE-inibitore ha dimostrato di ridurre la comparsa di insufficienza renale in fase terminale (*odds ratio* 0,62; intervallo di confidenza al 95% 0,43-0,90). Ciò anche meglio del pur efficace trattamento antipertensivo indotto dal bloccante del recettore di tipo 1 per l'angiotensina II (*odds ratio* 0,77; intervallo di confidenza al 95% 0,65-0,92).

In considerazione di quanto sopra abbiamo esposto, appare evidente come il clinico possa contare su molteplici classi di farmaci antipertensivi, che non vanno considerate come tutte identiche, bensì come ognuna caratterizzata da suoi “propri” vantaggi [4]. In aggiunta a questo, è anche evidente come il medesimo clinico ricorra ormai comunemente nella vita reale alla combinazione di più di due farmaci antipertensivi [6]. Ciò perché il buon controllo pressorio, per altro raggiunto ancora troppo raramente nella “vita reale”, necessita frequentemente - vuoi per la entità dell’incremento pressorio, vuoi per le comorbidità presenti - dell’uso di almeno tre farmaci. L’uso di una combinazione di tre farmaci, d’altra parte, è anche quello che - nella ben nota metanalisi di Law et al. [7] come in tanti studi clinici controllati - ha dimostrato di essere particolarmente efficace nell’indurre non solo un miglior controllo pressorio, bensì anche una maggiore riduzione degli eventi cerebrovascolari e cardiaci rispetto a monoterapia e a combinazione di due farmaci. Da ciò ne consegue che ogni volta che il clinico seleziona una terapia antipertensiva, egli in realtà seleziona una *strategia* antipertensiva, fondata su modificazioni dello stile di vita e, molto spesso, una combinazione di farmaci antipertensivi, in molti casi anche non direttamente correlati alla gestione del livello pressorio, bensì della glicemia, della colesterolemia, della funzione respiratoria etc.

Avere in questa complessità clinica una guida semplice che possa ricordare a chi è sicuramente capace, ma anche bombardato di informazioni sui mille aspetti della patologia umana, come orizzontarsi linearmente è un intento assolutamente condivisibile e necessario. In questo, basta recarsi sul sito web e “cliccare” per verificare quanto questo compito sia stato assolto dall’algoritmo AIFA.

Il futuro

Come abbiamo indicato nelle figure allegate a questo testo, la medicina correlata alla prevenzione cardio-cerebrovascolare è e sempre più sarà estremamente complessa. Per questo, è necessario che a strumenti quali gli algoritmi condivisi si addizionino sempre più anche metodi altrettanto condivisi di gestione non della patologia, ma del singolo individuo. Al fine di ottenere questo obiettivo, è necessario che la condivisione accesa dall’iniziativa AIFA-SIIA venga allargata ad altre patologie e, di qui, ai pazienti. Il paziente, infatti, non può più essere considerato un esempio di patologia, bensì un singolo individuo, diverso per genotipo, fenotipo e mille altre caratteristiche individuali e sociali da altri. Oltre a questo, il paziente non può e non deve più essere considerato un partecipante asettico alle sue stesse cure, come se il medico operasse in un “non luogo” su una entità “impersonale”, non dotata di una sua propria decisionalità, di cui magari si ricorderà solo in occasione della promozione di cause e richieste risarcitorie. Il paziente, al contrario, ha un ruolo cruciale nella patologia: può favorirne o meno l’insorgenza e, a meno che non sia purtroppo inabile, deve divenire partecipe e responsabile della corretta conduzione delle cure. Il futuro, pertanto, sarà quello di abolire ogni iniquo steccato tra le diverse realtà che si trovano ad operare per il bene del paziente, ma anche far sì che i pazienti stessi partecipino e condividano le strategie miranti a ridurre il rischio cardiovascolare. Il percorso, forzatamente, deve iniziare nelle scuole, con l’istituzione di corsi *ad hoc* sullo stile di vita, e proseguire nei luoghi di lavoro, ove deve divenire la norma verificare con facilità il peso corporeo, la glicemia e/o la pressione arteriosa. La cura, ne deriva, dovrà divenire condivisa, in modo che il paziente diventi una parte della cura così come lo è, purtroppo, della malattia. In questo, a nostro giudizio il ruolo del web sarà fondamentale, fornendo al paziente mezzi semplici e facili sia per “monitorare se stesso”, sia per avere in tempo reale una corretta opinione clinica “a distanza” su eventuali problematiche rilevate “in diretta” e, quindi, modulare efficacemente e in modo partecipato ogni terapia.

L’algoritmo AIFA-SIIA, quindi, è stato - se potessimo retoricamente personificarlo - un vero pioniere, pervenuto nel momento storico più adatto per favorirne lo sviluppo ulteriore. Ad esso auspichiamo seguano altre meritorie iniziative, che portino la cura dell’ipertensione arteriosa e delle altre malattie umane ad essere il risultato dell’azione sinergica di un team clinico - operante dentro e fuori l’ospedale - e non del singolo clinico, sia pur illuminato. Di questo team deve far parte anche l’autorità regolatoria, il paziente e i suoi familiari.

Bibliografia

- [1] Menghetti E, Musacchio P, Tawill L, Vicini S, Spagnolo A. Obesity and arterial hypertension in children: current calamity. *Clin Ter.* 2012;163(3):e107-10.
- [2] Tocci G, Ferrucci A, Bruno G, Mannarino E, Nati G, Trimarco B, Volpe M. Prevalence of metabolic syndrome in the clinical practice of general medicine in Italy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(4):271-9.
- [3] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PE, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31: 1281-1357.
- [4] 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(7):1321-41.
- [5] Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, de Berardis G, Ruospo M, Strippoli GF. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015 May 20.
- [6] Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens.* 2010;24(5):336-44.
- [7] Law M R, Wald N J, Morris J K, Jordan R E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427-1434.

AUSPICABILE (POSSIBILE?) SVILUPPO SOSTENIBILE DEL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA

Desirable (possible?) sustainable development of Italian Pharmacovigilance System

Elisa Cosentino, Matteo Peru

Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline, Verona

Keywords

Pharmacovigilance
Italian Reporting System
Spontaneous Adverse Event Reporting System

Abstract

Background The new pharmacovigilance legislation and the efforts of the Italian Medicines Agency (AIFA) have allowed a significant increase of adverse events reports but, consequently, also in the administrative burden on Pharmacovigilance Representatives within the Local Health Services (ASL), Regional Centres for Pharmacovigilance and marketing authorisation holders that, considered also budget cuts due to the economic constraints, find themselves to operate with human and technological resources that are no longer sufficient.

Objective To promote a possible, modern and sustainable development of Italian pharmacovigilance system, increasing its efficiency through the rationalization of the adverse reactions reporting activities and the use of up-to-date information technology supports.

Methods We analyzed 1,156 reports, in which Augmentin was at least one of the suspect drugs, to evaluate how many of them were non-serious and expected adverse drug reactions with reference to the Summary of Product Characteristics of the said product. We also compared the spontaneous reporting systems for drugs of Italy, Denmark, United Kingdom, United States and Australia to understand the main differences, with particular reference to seriousness/expectedness reporting requirements and information technology supports available.

Results In Italy we have a large number of spontaneous adverse reactions reports which are mainly referred to non-serious, expected AEs and established drugs. Furthermore, the current Italian system reporting appears more complicate and technologically backward compared to other Countries.

Conclusions Today's challenge is to achieve a modern yet sustainable pharmacovigilance system, both in terms of suitable and up-to-date technological means and reasonable human resources, while maintaining the paramount purpose and consideration of the patient safety and protection.

Introduzione

La nuova legislazione europea in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE e Regolamento (UE) 1235/2010) ha incrementato il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci (ADR) da parte degli operatori sanitari, dei consumatori e delle aziende farmaceutiche. Prima di tutto è stata ampliata la definizione di ADR, che ora include anche tutte le segnalazioni relative a errore terapeutico, uso *off-label*, uso improprio e abuso. Inoltre, le autorità nazionali competenti sono tenute a incoraggiare il coinvolgimento degli operatori sanitari e dei pazienti (dato che anche le loro segnalazioni vanno riportate), al fine di raggiungere l'obiettivo di rafforzare i sistemi di farmacovigilanza anche attraverso la raccolta di dati di qualità sulla sicurezza dei medicinali [1]. Oltre a ciò, le autorità competenti negli Stati membri e le aziende farmaceutiche dovranno trasmettere elettronicamente gli *Individual Case Safety Reports* (ICSR), gravi e non gravi, direttamente in Eudravigilance, non appena le funzionalità di questo database saranno completate. Durante questo periodo di transizione, le Autorità Regolatorie di Italia, Danimarca, Croazia, Polonia e Romania (Austria e Germania

Corrispondenza: Elisa Cosentino, Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona (VR). E-mail: elisa.l.cosentino@gsk.com

solo per specifici prodotti, ad es. vaccini) hanno deciso di ricevere anche gli ICSR EU non gravi [2] dalle aziende farmaceutiche titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Negli ultimi anni l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), oltre ad aver applicato la nuova normativa in materia di farmacovigilanza, ha anche promosso importanti iniziative e progetti per rafforzare e aumentare la segnalazione spontanea, ottenendo così risultati di rilievo. D'altra parte, l'aumento significativo del numero di segnalazioni di sospette ADR, in gran parte legato – come analizzato di seguito – a farmaci ben conosciuti e sul mercato da numerosi anni, ha portato anche ad un significativo aumento degli oneri amministrativi a carico di tutte le parti coinvolte, sia del settore pubblico che privato. Un articolo intitolato “L'insostenibile successo della segnalazione spontanea”, pubblicato da Focus Farmacovigilanza [3] nel maggio del 2014, ha riportato che il numero di segnalazioni spontanee è così alto (685 segnalazioni per milione di abitanti, valore che colloca l'Italia tra i primi Paesi nel mondo) che, date le limitate risorse disponibili, la gestione delle attività di farmacovigilanza è sempre più difficile per i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e i Centri Regionali di Farmacovigilanza.

Considerati i continui tagli alla spesa pubblica e privata dovuti alla crisi economica, è necessario mantenere e promuovere uno sviluppo sostenibile del sistema di farmacovigilanza italiano, aumentandone l'efficienza attraverso la razionalizzazione delle attività di segnalazione spontanea e l'utilizzo di appropriati supporti elettronici. Obiettivo del presente lavoro è fornire uno spunto di riflessione sull'attuale sistema di segnalazione spontanea nazionale, in considerazione delle contingenze economiche (ad oggi soprattutto restrittive) che caratterizzano il sistema sanitario del nostro Paese.

Metodi

Segnalazioni di sospette ADR ad amoxicillina-acido clavulanico in Italia

Il Rapporto OsMED per l'anno 2013 “L'uso dei farmaci in Italia” [4] riporta un totale di 40.957 segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2013, di cui 28.225 (69%) non gravi. Il documento riporta anche i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni, tutti farmaci ben conosciuti/presenti sul mercato da numerosi anni (almeno 17.822 *report*, cioè il 43,5% del totale – **Tabella 1**). Amoxicillina-acido clavulanico era al secondo posto (**Tabella 1**) con 2126 segnalazioni (5,2%).

Tabella 1 Primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni nel 2013 [4]

RANK	PRINCIPI ATTIVI	NUMERO DI SEGNALAZIONI	% SEGNALAZIONI PERVENUTE
1	warfarin	2165	5,3%
2	amoxicillina/acido clavulanico	2126	5,2%
3	acido acetilsalicilico	1404	3,4%
4	ketoprofene	840	2,1%
5	amoxicillina	790	1,9%
6	ibuprofene	653	1,6%
7	levofloxacin	650	1,6%
8	oxaliplatino	645	1,6%
9	paracetamolo	556	1,4%
10	paclitaxel	526	1,3%
11	ceftriaxone	504	1,2%
12	fluorouracile	484	1,2%
13	iomeprolo	470	1,1%
14	clopidogrel	452	1,1%
15	diclofenac	451	1,1%
16	claritromicina	429	1,0%
17	docetaxel	414	1,0%
18	carboplatino	403	1,0%
19	ciprofloxacina	397	1,0%

RANK	PRINCIPI ATTIVI	NUMERO DI SEGNALAZIONI	% SEGNALAZIONI PERVENUTE
20	furosemide	350	0,9%
21	paracetamolo/codeina	350	0,9%
22	nimesulide	341	0,8%
23	gemcitabina	330	0,8%
24	ramipril	327	0,8%
25	insulina	307	0,7%
26	cisplatino	304	0,7%
27	quetiapina	294	0,7%
28	atorvastatina	289	0,7%
29	ciclofosfamide	286	0,7%
30	bevacizumab	285	0,7%
Totale		17.822	43,5%

Nel 2013, il nostro dipartimento ha scaricato dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza un totale di 1.156 schede di sospette ADR relative ad Augmentin (amoxicillina-acido clavulanico), di cui GlaxoSmithKline possiede l'AIC, quindi il 54,37% di tutte le segnalazioni di sospette ADR relative ad amoxicillina-acido clavulanico erano riferite a questa specialità medicinale.

Abbiamo analizzato questi 1156 casi per valutare quanti di questi erano ADR attese con riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Augmentin (reazione avversa inattesa: “*An adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the summary of product characteristics [DIR 2001/83/EC Art 1(13)]*”) [5]. Ogni segnalazione può contenere una o più sospette ADR. In presenza di almeno un evento avverso inatteso, abbiamo considerato la segnalazione come inattesa.

Confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia

Abbiamo confrontato i sistemi di segnalazione spontanea (con riferimento ai soli farmaci, esclusi vaccini, letteratura, studi, ecc.) di alcuni Paesi, in modo da avere una panoramica sul contesto europeo ed extra-UE. In particolare, in ambito UE, sono state considerate la Gran Bretagna (il primo Paese ad avere introdotto un sistema di segnalazione spontanea) e la Danimarca (per la completezza delle informazioni pubblicate in inglese nei loro siti). Le Agenzie di Stati Uniti e Australia sono state scelte per la loro riconosciuta autorevolezza. Tutti i dati ottenuti e riportati nella **Tabella 3** della sezione Risultati provengono da informazioni pubblicate sui siti web [6] dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), del *Danish Health and Medicines Authority* (DHMA), della *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) del Regno Unito, della *United States Food and Drug Administration* (FDA) e della *Therapeutic Goods Administration* (TGA) dell'*Australian Department of Health*. Ciascuno dei rispettivi siti contiene specifiche sezioni in cui viene indicato cosa e come gli operatori sanitari, i pazienti e i titolari di AIC devono/possono segnalare. Attraverso i documenti pubblicati dalle suddette Autorità Regolatorie ci è stato possibile conoscere gli strumenti informatici utilizzati, le fonti e i farmaci più segnalati.

Abbiamo calcolato il tasso di segnalazione di ogni Paese dividendo il numero totale di segnalazioni spontanee (dell'ultimo anno per il quale i dati erano disponibili), per la popolazione [7] nello stesso anno, prendendo in considerazione il *Gold standard* definito dal *World Health Organisation* (WHO) [8].

Risultati

Segnalazioni di sospette ADR ad amoxicillina-acido clavulanico in Italia

Dall'analisi delle 1156 segnalazioni spontanee di sospette ADR in cui Augmentin era un farmaco sospetto o co-sospetto (su un numero totale di 2126 riferite ad amoxicillina-acido clavulanico presenti nella RNF), abbiamo ricavato i seguenti dati:

- 907 (78%) delle segnalazioni sono state definite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza come non gravi, di queste il 3% (29) erano inattese;

- 249 (22%) delle segnalazioni sono state definite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza come gravi/non definite, di queste il 9% (22) erano inattese;
- in altre parole, il 96% (1105) di tutte le segnalazioni di sospette ADR riferite ad Augmentin nell'anno 2013 erano attese rispetto al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Questi risultati sono chiaramente riconducibili al consolidato profilo di sicurezza di amoxicillina-acido clavulanico, supportato da più di 30 anni di commercializzazione e quindi da una significativa esposizione post-marketing.

Analogamente all'anno precedente, il Rapporto OsMED per l'anno 2014 "L'uso dei farmaci in Italia" [9] riporta che il totale delle segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF nell'anno erano 51.204, di cui 33.283 (65%) erano non gravi. Lo stesso documento riporta anche i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 (**Tabella 2**); tali principi attivi si riferivano - in gran parte - a farmaci ben conosciuti/ presenti sul mercato da numerosi anni.

Tabella 2 Primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 [9]

RANK	PRINCIPI ATTIVI	NUMERO DI SEGNALAZIONI	% SEGNALAZIONI PERVENUTE
1	warfarin	2397	4,6%
2	amoxicillina/acido clavulanico	2283	4,4%
3	acido acetilsalicilico	1379	2,6%
4	ketoprofene	879	1,7%
5	amoxicillina	794	1,5%
6	clopidogrel	758	1,4%
7	dabigatran	723	1,4%
8	levofloxacina	702	1,3%
9	insulina	701	1,3%
10	oxaliplatino	668	1,3%
11	ribavirina	652	1,2%
12	ibuprofene	633	1,2%
13	interferone alfa	616	1,2%
14	paracetamolo	611	1,2%
15	ceftriaxone	548	1,0%
16	fluorouracile	527	1,0%
17	paclitaxel	522	1,0%
18	iomeprolo	499	1,0%
19	diclofenac	453	0,9%
20	claritromicina	435	0,8%
21	ciprofloxacina	413	0,8%
22	docetaxel	381	0,7%
23	ramipril	370	0,7%
24	furosemide	364	0,7%
25	paracetamolo/codeina	362	0,7%
26	quetiapina	362	0,7%
27	carboplatino	356	0,7%
28	telaprevir	349	0,7%
29	everolimus	341	0,7%
30	metformina	328	0,6%
Totale		20.406	39,0%

Confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia

Nella **Tabella 3** sono riassunte le caratteristiche dei sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia con riferimento ai soli farmaci.

Tabella 3 Confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia con riferimento ai soli farmaci [6]

	AIFA Italia (IT)	DHMA Danimarca (DK)	MHRA Regno Unito (UK)	FDA Stati Uniti (US)	TGA Australia (AUS)	
OPERATORI SANITARI	Cosa segnalare	Obbligatorio ad AIFA: tutte le sospette ADR per tutti i farmaci (inclusi quelli soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE)	Obbligatorio a DHMA, per medici/dentisti/ostetriche: <i>Stricter reporting requirements</i> , tutte le sospette ADR ad un medicinale durante i primi 2 anni sul mercato, tutte le ADR gravi. Volontaria: tutte le sospette reazioni avverse (incluse quelle relative ai prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE)	Volontaria a MHRA: sospette ADR con particolare riferimento a: - tutte le sospette ADR gravi - tutte le sospette ADR che si verificano nei bambini e nei pazienti con più di 65 anni, a farmaci biologici e vaccini, associati a ritardo negli effetti del farmaco e interazioni, a rimedi complementari - tutte le sospette ADR dei prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE	Volontaria a FDA/titolari AIC: - eventi avversi gravi, errori nell'utilizzo dei prodotti, problemi di qualità dei prodotti e fallimento terapeutico - tutti gli eventi avversi a farmaci specifici (e.g. nuovi farmaci)	Volontaria a TGA: - tutte le sospette ADR a nuovi farmaci - tutte le sospette interazioni - eventi avversi inattesi - eventi avversi gravi
	Come segnalare	Cartaceo o pdf (può essere compilato on-line, ma deve essere scaricato per l'invio) via e-mail, fax, posta, al competente responsabile locale di farmacovigilanza Vigifarmaco: progetto pilota per la segnalazione elettronica	ONLINE (e-form) a DHMA <i>Easier ADR reporting:</i> nuovo servizio web lanciato nel 2014, consente ai medici di trasferire i dati (relativi al paziente e alle medicine che sta prendendo) dalle cartelle sanitarie direttamente al servizio web	YELLOW CARD SCHEME: - ON-LINE - <i>clinical systems/</i> applicazione software (MiDatabank, SystmOne) - posta, e-mail (usando modulo yellow card)	ON-LINE (MedWatch Voluntary Report)/ MedWatch form 3500 via mail o fax/telefono	ON-LINE via <i>Australian Adverse Drug reaction Reporting System</i> o MIMS ONLINE/ BLUE CARD (pdf) via e-mail, fax o mail/Telefono/E-mail/Fax
CONSUMATORI	Cosa segnalare	Sospette ADR, incluse quelle relative ai prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE	A DHMA/Titolari AIC: effetti collaterali, inclusi quelli relativi a prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE	A MHRA/Titolari AIC: effetti collaterali soprattutto se: - non menzionati nel foglietto illustrativo - causano problemi che interferiscono con le attività quotidiane - potrebbero essere causati da interazioni tra farmaci - sono il risultato di un errore non intenzionale nella prescrizione, il dosaggio o la somministrazione del farmaco - sono sospette ADR a prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE	A FDA/Titolari AIC: - eventi avversi gravi, errori nell'utilizzo dei prodotti, problemi di qualità dei prodotti e fallimento terapeutico - tutti gli eventi avversi a farmaci specifici (e.g. nuovi farmaci)	TGA richiede in particolare di segnalare: - tutte le sospette ADR a nuovi farmaci - tutte le sospette interazioni - eventi avversi inattesi - eventi avversi gravi
	Come segnalare	Cartaceo o pdf (può essere compilato on-line, ma deve essere scaricato per l'invio) via e-mail, fax, posta, al competente responsabile locale di farmacovigilanza Vigifarmaco: progetto pilota per la segnalazione elettronica	Elettronicamente (e-form)/modulo cartaceo via e-mail, posta ordinaria, fax/ telefono a DHMA o ai titolari AIC del prodotto (che poi le girano a DHMA)	- a MHRA: ON-LINE YELLOW CARD/ modulo YELLOW CARD (disponibile anche nelle farmacie) via posta/ Telefono - ai titolari AIC	- a FDA: ONLINE (MedWatch Voluntary Report)/ MedWatchform 3500B (or 3500) via mail o fax/telefono - ai titolari AIC	ONLINE/BLUE CARD (pdf) via e-mail, fax o mail/ Telefono/E-mail/Fax

		AIFA Italia (IT)	DHMA Danimarca (DK)	MHRA Regno Unito (UK)	FDA Stati Uniti (US)	TGA Australia (AUS)
TITOLARI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC)	Cosa segnalare	*Obbligatorio ad AIFA: gravi, non gravi, attese, inattese ADR IT	*Obbligatorio a DHMA: gravi, non gravi, attese, inattese ADR DK	*Obbligatorio a MHRA: tutte le ADR gravi UK, le ADR gravi dei Paesi terzi (NON-EU) segnalate da operatori sanitari <i>*Volontario a MHRA:</i> non - UK EU ADR gravi per prodotti soggetti a monitoraggio intensivo, o dove UK è il Rapp. o <i>reference member state</i> RMS, ADR gravi di Paesi terzi segnalate da consumatori	Obbligatorio a FDA: eventi avversi globali gravi e inattesi; i titolari AIC riportano i casi US gravi e attesi e non gravi a FDA trimestralmente per i primi 3 anni dopo l'approvazione e successivamente ogni anno	Obbligatorio a TGA: tutte le ADR gravi AUS <i>Nota: le ADR non gravi AUS se specificamente richiesto da TGA</i>
	Come segnalare	*E-mail, fax, posta al responsabile locale di farmacovigilanza competente, se sconosciuto: inserimento manuale/upload di file xml nella RNF Vigifarmaco: progetto pilota per la segnalazione elettronica	ICH E2B electronic standard	ICH E2B electronic standard	- ICH E2B electronic standard - inserimento manuale via web in <i>The Safety Reporting Portal</i> (SRP) di FDA	Blue card (pdf) via e-mail, fax, mail/ CIOMS form (pdf) via e-mail, fax, mail/ ICH E2B electronic standard/online reporting form <i>Nota: ADR non gravi, se richiesto da TGA, come line listings o nel formato richiesto</i>
	Come ricevono ICSRs	- dalla RNF (cartaceo o pdf)* - da consumatori, operatori sanitari	- da DHMA (elettronicamente via ICH E2B) sospette ADR gravi* - da consumatori, operatori sanitari	- da MHRA elettronicamente via ICH E2B* <i>Note: Anonymised Single Patient Reports (ASPRs) come pdf via email o MHRA Portal sono interim arrangement fino a che E2B ICSRs possono essere ricevute dal titolare AIC*</i> - da consumatori, operatori sanitari	- direttamente da consumatori, operatori sanitari - a volte FDA inoltra gli ICSRs (ad es. se il titolare dell'AIC è parte del programma <i>MedWatch to Manufacturer</i> , possibile solo per nuove molecole e per periodi di 3/4 anni, via posta) - via FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) anche richiedendo dati attraverso il <i>Freedom of Information Act</i> (FOIA) (le informazioni sono disponibili al pubblico con ricerca elettronica)	- Elettronicamente o con qualsiasi altro mezzo, da operatori sanitari e consumatori - da TGA (DAEN - Database of Adverse Event Notifications)
Fonti delle segnalazioni	Anno 2013 - 89% operatori sanitari - 6% consumatori - 1% titolari AIC - 4% altri 100% inserimenti manuali nella RNF a cura dei responsabili locali di farmacovigilanza e dei centri regionali di farmacovigilanza	Anno 2013 - 47% medici - 17% altri operatori sanitari - 36% pazienti/parenti/ avvocati	Anno 2012 - 52% operatori sanitari e consumatori - 48% titolari AIC Totale segnalazioni elettroniche 82% (le segnalazioni vengono caricate automaticamente nel database, poi riviste dal personale MHRA per garantire che i dati siano stati inseriti correttamente)	Anno 2013 - 2,68% via MedWatch (100% inserimento manuale) - 97,32% titolari AIC (di cui 8% inserimento manuale, 92% via E2B)	Anno 2013 Approssimativamente: - 55% titolari AIC - 10% medici e farmacisti ospedalieri - 4% medici di medicina generale - 17% State e <i>Territory Health Departments</i> (<i>Adverse Events Following Immunisation</i>) - 7% <i>community pharmacists</i> - 3% consumatori - 4% altri	

	AIFA Italia (IT)	DHMA Danimarca (DK)	MHRA Regno Unito (UK)	FDA Stati Uniti (US)	TGA Australia (AUS)
Reporting rate (Gold standard by WHO: 0,03%, i.e. 300 ADR segnalazioni/1 milione di abitanti)	Anno 2013 0,07%	Anno 2013 0,12%	Anno 2012 0,04%	Anno 2013 0,34%	Anno 2013 0,08%
Farmaci con più alto numero di segnalazioni	Anno 2013 Warfarin	Anno 2013 Liraglutide	Anno 2012 Clozapine	Anno 2012 Dabigatran	Non disponibile

*Interim period: fino a che le funzionalità di Eudravigilance non saranno completate

Le Autorità Regolatorie di Regno Unito, Danimarca, Stati Uniti e Australia chiedono ai medici/operatori sanitari di segnalare le sospette reazioni avverse gravi/eventi avversi gravi, evidenziando anche ulteriori specifiche aree di interesse (per i dettagli vedere **Tabella 3**); gli operatori sanitari italiani sono tenuti a segnalare tutte le sospette ADR gravi, non gravi, attese, inattese per tutti i farmaci per l'intero periodo di permanenza sul mercato.

I medici/operatori sanitari danesi e inglesi sono supportati nelle loro attività, inclusa la segnalazione di sospette ADR, da software/sistemi clinici; ad es. nel Regno Unito si utilizzano *MiDatabank* e *SystemOne*: il primo è il sistema nazionale adottato per la rete di informazioni sui medicinali, un'applicazione software che consente ai farmacisti di registrare, gestire e archiviare le richieste e che può essere utilizzato per segnalare ADR elettronicamente a MHRA, popolando automaticamente anche alcuni dati del paziente; il secondo è un sistema informatico in cui vengono gestiti i dati clinici dei pazienti (che possono essere condivisi) e che richiede ai clinici se vogliono completare una *Yellow Card* – sistema elettronico di segnalazione di ADR - popolata automaticamente con alcuni dati del paziente.

Le Autorità Regolatorie di Regno Unito, Stati Uniti e Australia chiedono ai consumatori di segnalare gli eventi avversi gravi, evidenziando anche ulteriori specifiche aree di interesse (per i dettagli vedere **Tabella 3**); in Italia viene richiesto ai cittadini di segnalare le sospette reazioni avverse ai farmaci di cui vengono a conoscenza.

In Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia le aziende farmaceutiche possono/devono trasmettere gli ICSR elettronicamente secondo lo standard ICH E2B; in Italia tramite e-mail/fax/posta, anche se attualmente è in fase pilota un progetto ("Vigifarmaco") relativo all'invio elettronico delle segnalazioni di sospette ADR.

Le Autorità Regolatorie danese e inglese trasferiscono gli ICSR ai titolari AIC elettronicamente secondo lo standard ICH E2B, in Italia i titolari di AIC devono scaricare le schede di segnalazione di sospette ADR dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza in formato cartaceo o in pdf.

I farmaci più segnalati:

- in Danimarca nel 2013: liraglutide (Victoza), un **farmaco recente** che è nel mercato danese da luglio del 2009 [10]; il "*Danish Health and Medicines Authority annual pharmacovigilance report 2013*" [11] riporta che molte segnalazioni di liraglutide si riferivano a segnalazioni sollecitate nell'ambito delle attività di *market research* dei titolari di AIC e che nel 2013, la *European Medicines Agency (EMA)* "*reviewed existing data on a possible link between liraglutide (and other GLP-1 analogues) and the risk of pancreatic cancer. Data from clinical trials do not indicate an increased risk, however, the number of adverse reactions has been too small to draw a final conclusion. The EMA is watching this area closely, and in 2011 two independent studies on the risk profiles of diabetic treatment were initiated – and more specifically the risk profiles in relation to the pancreas. The first results are expected in 2014.*" [11];
- nel Regno Unito nel 2012: clozapina, si tratta di un farmaco presente sul mercato da numerosi anni ma **soggetto a monitoraggio intensivo nel Regno Unito**; MHRA in un documento intitolato "*Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (AR) repor*

ting between 2008 – 2012” riporta che “The drug for which the largest number of fatal ARs was received during this five year time period is clozapine. In order to use clozapine, patients, prescribers and supplying pharmacists are required to register to a Patient monitoring scheme (CPMS). The systems are run by Marketing Authorisation Holders for clozapine and as a result the MAH will be aware of and should report all potential reactions to clozapine involving changes in blood counts and unexplained deaths to the MHRA” [12];

- negli Stati Uniti nel 2012: dabigatran (Pradaxa), un **farmaco recente** approvato da FDA nel 2010; il 12 luglio 2011 FDA ha pubblicato un primo *Safety Announcement* relativo ad eventi di sanguinamento con Pradaxa, chiedendo anche ai consumatori e agli operatori sanitari di segnalare gli eventi avversi che riguardano questo prodotto [13];
- in Italia nel 2013: warfarin, un **farmaco presente sul mercato da più di 50 anni**, con un profilo di sicurezza ben noto per il quale queste ulteriori 2165 segnalazioni di sospette ADR non sembrano aver fatto emergere alcun segnale (N.B.: nel 2012, in Italia 1.347 segnalazioni relative a warfarin – Rapporto OSMED anno 2012 “L’uso dei farmaci in Italia”; negli Stati Uniti, nello stesso anno, 861 segnalazioni relative a warfarin - dati *QuarterWatch* [14]).

Discussione

Recenti modifiche legislative e gli sforzi degli Stati membri hanno permesso un aumento consistente del numero di segnalazioni di sospette ADR ma, di conseguenza, anche un incremento significativo degli oneri amministrativi a carico delle Autorità Regolatorie e dei titolari di AIC.

In Italia, negli anni presi in considerazione, il maggior numero di segnalazioni è derivato da sospette ADR relative a principi attivi essenzialmente ben conosciuti e presenti sul mercato da numerosi anni; di conseguenza, molto probabilmente - anche sulla base dell’analisi svolta per amoxicillina-acido clavulanico - in gran parte erano riferite a ADR attese. Oltre a quanto sopra, dobbiamo considerare che un elevato numero di segnalazioni spontanee di sospette ADR erano non gravi.

È importante considerare che il 52% nel 2013 [4] e circa il 64% [9] nel 2014 del totale delle segnalazioni spontanee di sospette ADR sono state riportate da medici e farmacisti ospedalieri, ormai da tempo oberati di lavoro, come del resto lo sono i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e i Centri Regionali di Farmacovigilanza, a causa dei frequenti tagli alla spesa del servizio sanitario nazionale e dei pesanti oneri burocratici italiani. A ciò si aggiunga che, sulla base del nuovo decreto pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 23 giugno 2015, gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse entro 36 ore, se relative a medicinali di origine biologica, ed entro 48 ore se correlate ai farmaci. Un articolo intitolato “Se 36 o 48 ore vi sembrano poche...” pubblicato da Focus Farmacovigilanza [15] nel giugno 2015, scritto dal Dr. Mauro Venegoni (Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia), riporta in merito a questi limiti temporali stringenti: “Che poi questa norma non determinerà conseguenze è tutto da verificare. L’evento più probabile sarà che di fronte al rischio di segnalare oltre il termine, i medici e i farmacisti decideranno di optare per la via più sicura, quella di non segnalare.” o, aggiungiamo noi, di segnalare ADR aventi minor priorità rispetto ad altre ...

Le Autorità Regolatorie dei Paesi presi in considerazione dal nostro lavoro danno un ordine di priorità ai loro operatori sanitari su cosa segnalare, con particolare riferimento a gravità ed *expectedness* delle ADR, età e tipologia dei prodotti: è auspicabile che questa possa essere un’opzione anche per l’Italia. Va sottolineato che la tipologia di ADR da segnalare nel nostro Paese è conforme a quanto richiesto dalla legislazione europea e non deriva da un’iniziativa nazionale. Tuttavia, i progetti di farmacovigilanza attiva, attraverso i quali emerge il maggior numero di segnalazioni (di fatto “sollecitate”), potrebbero costituire un valido strumento per assegnare priorità ai segnalatori. Un’altra importante considerazione è che in Italia la segnalazione spontanea non è supportata, come in altri Paesi, da tecnologie adeguate. Ad esempio, il modulo di segnalazione spontanea non può essere compilato e trasmesso direttamente online: gli operatori sanitari/consumatori devono compilare il modulo online, salvarlo su PC e poi inviarlo via e-mail (dopo aver cercato i recapiti del Responsabile di Farmacovigilanza di competenza). Altrimenti devono stampare il modulo di segnalazione, compilarlo

manualmente e poi inviarlo via fax o e-mail, in questo caso però sono necessari anche scanner digitale/fax. Quando i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e i Centri Regionali di Farmacovigilanza ricevono le segnalazioni (quindi in formato .pdf o in cartaceo), le inseriscono tutte manualmente nella Rete nazionale di Farmacovigilanza [16] (è attualmente in fase pilota il progetto «Vigifarmaco» relativo all'invio elettronico delle segnalazioni di sospette ADR). Questo aspetto riguarda anche i titolari di AIC, che devono scaricare dalla RNF tutte le segnalazioni relative ai loro prodotti in carta o pdf e quindi inserirle manualmente nei loro *Safety Database*.

Nel Regno Unito le *Yellow Cards* elettroniche vengono automaticamente caricate nel database nazionale e quindi esaminate dal personale MHRA per garantire che i dati siano stati inseriti correttamente. Nel 2012 il numero di report completamente elettronici (da operatori sanitari, consumatori, titolari di AIC) inviati a MHRA sono stati l'82% del totale: "*The MHRA's Yellow Card strategy, which strengthens ARs reporting through the Yellow Card Scheme, has a strong focus on facilitating reporting, i.e. making reporting convenient to access and easy to complete. Easier access to the Yellow Card Scheme can help to enable the earlier detection of any potential drug safety issues, allowing the MHRA to take prompt action to protect public health*" [12]. Nel Regno Unito anche la trasmissione degli ICSR fra MHRA e titolari di AIC avviene elettronicamente secondo lo standard ICH E2B, ciò comporta un'altra importante semplificazione per entrambe le parti.

Stiamo vivendo tempi di ristrettezze economiche in cui è necessario utilizzare le limitate risorse disponibili nel miglior modo possibile. È auspicabile, laddove possibile, mantenere e promuovere lo sviluppo sostenibile del sistema di farmacovigilanza italiano, aumentandone l'efficienza attraverso la semplificazione e la razionalizzazione delle attività di segnalazione e l'utilizzo di appropriati supporti informatici.

Conclusioni

Più di mezzo secolo è trascorso dal dramma della talidomide; la farmacovigilanza, intesa come attività che monitora costantemente il rapporto rischio-beneficio di un prodotto farmaceutico (farmaci/vaccini), al giorno d'oggi sta affrontando - paradossalmente - diversi problemi causati dal suo stesso successo. Certo è che la raccolta e la gestione delle segnalazioni di ADR sono cresciute in modo esponenziale negli ultimi anni, il *Gold Standard* è stato ampiamente superato, ma tutto quanto sopra non significa, di fatto, una maggiore efficienza complessiva del sistema. Al contrario, dato l'enorme quantitativo di dati raccolti, le strutture pubbliche e private in Italia (e.g. Responsabili Locali di Farmacovigilanza, Centri Regionali di Farmacovigilanza, AIFA, titolari di AIC), che sono responsabili della loro gestione, si ritrovano ad operare con risorse umane e tecnologiche che non sono più sufficienti; il rischio, sempre più incombente, è una potenziale paralisi del sistema, a causa di un sovraccarico di "rumore di fondo" che rischia anche di coprire segnali essenziali. In altre parole, oggi - in termini generali - stiamo gestendo le attività di farmacovigilanza sostanzialmente come in passato, utilizzando - metaforicamente - la carrozzeria di un'utilitaria e il motore di una Formula 1. Quindi la sfida odierna è di realizzare un sistema di farmacovigilanza moderno e sostenibile, sia in termini di adeguati ed evoluti sistemi tecnologici che di ragionevoli risorse umane impiegate, garantendo *in primis* l'obiettivo cardine della farmacovigilanza, ovvero la sicurezza e la protezione del paziente.

Vale la pena citare Ralph Edwards, *Uppsala Monitoring Centre*, che ha scritto come conclusione ad un suo articolo (2012 - *British Journal of Clinical Pharmacology* [17]): "*Intellectual masturbation' has been defined as 'Spending time and brainpower on something that you are powerless to change'. Given that a huge amount of effort and knowledge goes into finding out about how drugs work for good and ill, the very limited results on improving the individual patient's benefit to harm balance seem to suggest self-gratification rather than a productive exercise. There can be only one answer to this paradox (that what we know is not what the patient should know), and that is a concentrated effort to improve our communications and educational methods, using and developing all the media and technological supports that are available to us. This also implies more widespread use of social media. Serious research into and audit of communications science may be much more fruitful than providing more data that are irrelevant, in that they are not used to best effect, or at all.*"

Bibliografia

- [1] European Medicines Agency (EMA) Pharmacovigilance Department. Overview of the new EU pharmacovigilance legislation. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2015/06/WC500188431.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [2] Reporting requirements of Individual Case Safety Reports (ICSRs) applicable to marketing authorisation holders during the interim period. 29 June 2015 EMA/411742/2015 Rev. 9. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [3] Focus Farmacovigilanza. L'insostenibile successo della segnalazione spontanea. 2014;82(5):2. Disponibile al sito <http://www.farmacovigilanza.eu/content/insostenibile-successo-della-segnalazione-spontanea>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [4] Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed). Rapporto OsMed 2013 - L'uso dei farmaci in Italia. Disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [5] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 3). 15 April 2014 EMA/876333/2011 Rev 3. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf. Ultimo accesso il 09 novembre 2015.
- [6] AIFA web-site. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>
DHMA web-site. Disponibile al sito <http://sundhedsstyrelsen.dk/en>
MHRA web-site. Disponibile al sito <http://www.mhra.gov.uk/#page=DynamicListMedicines>
FDA web-site. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/>
TGA web-site. Disponibile al sito <http://www.tga.gov.au/>
Ultimi accessi il 9 novembre 2015.
- [7] Population data from the web-site of OECD.StatExtracts (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Disponibile al sito http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=POP_FIVE_HIST. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [8] Meyboom R, Egberts A, Gribnau F et al. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety* 1999; 21: 429-447.
- [9] Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed). Rapporto OsMed 2014 - L'uso dei farmaci in Italia. Disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2014_0.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [10] Danish Medicines Agency's annual pharmacovigilance report 2011. Disponibile al sito <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/publications/2012/~media/3EB0BD2D19F94E68856D5BD88BC42FEE.ashx>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [11] Danish Health and Medicines Authority's annual pharmacovigilance report 2013. Disponibile al sito <https://sundhedsstyrelsen.dk/en/publications/2014/~media/8D5A61AE65E84D8BA246A9837B56E39B.ashx>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [12] MHRA Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (ADR) reporting between 2008 – 2012. Disponibile al sito <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con408250.pdf>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [13] FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Safety Announcement 07.12.2011. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [14] Quarter Watch Monitoring FDA MedWatch reports - October 17, 2013 — Data from 2012 Quarter 4 and Annual Report. Disponibile al sito <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q4.pdf>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [15] Mauro Venegoni. Se 36 o 48 ore vi sembrano poche... Focus Farmacovigilanza. *News* June 11, 2015. Disponibile al sito <http://www.farmacovigilanza.eu/content/se-36-o-48-ore-vi-sembrano-poche%E2%80%A6>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [16] Menniti M, Menniti A, Patanè M, et al. Informatics applied to pharmacovigilance: Future perspectives. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4:S43-6.
- [17] Edwards R. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:979–982.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Differenze di genere nell'effetto dei farmaci cardiovascolari

Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, et al.
Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the working group on pharmacology and drug therapy of the ESC
European Heart Journal 2015; 36, 2677-2680

RIASSUNTO

Introduzione

Nei Paesi sviluppati la patologia cardiovascolare (CV) è la principale causa di morbidità e mortalità in entrambi i sessi, anche se esistono differenze di genere sia nella diagnosi che nel trattamento. In questo *position paper* del gruppo di lavoro di farmacologia e farmacoterapia della Società Europea di Cardiologia (ESC) si discute l'impatto del genere sulla farmacocinetica (PK) e sulla farmacodinamica (PD) dei farmaci cardiovascolari.

Differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche

Nelle donne e negli uomini vi sono differenze riguardo la composizione corporea, il legame alle proteine plasmatiche, gli enzimi metabolizzanti e i trasportatori, l'attività di escrezione e i cambiamenti ormonali, e queste diversità possono di conseguenza determinare differenze nella farmacocinetica dei farmaci cardiovascolari. Oltre a ciò, vi sono notevoli variazioni in termini ormonali, anche se l'influenza dei livelli degli ormoni sessuali su PK/PD dei farmaci CV non sono stati ancora ben indagati. Gli studi di fase I spesso sono condotti su giovani volontari sani, che hanno un profilo ormonale diverso rispetto a quello dei pazienti che ricevono i trattamenti con i farmaci CV. Inoltre, le donne sono spesso sotto rappresentate nei trial e il ruolo degli ormoni sessuali nella risposta finale non è preso in considerazione.

L'assorbimento orale del farmaco è influenzato da diversi fattori: secrezione e tempo di svuotamento gastrico, flusso ematico e superficie di assorbimento gastrointestinale, metabolismo intestinale ed epatico. Tuttavia, sebbene in questi meccanismi esistano differenze dipendenti dal sesso, queste non influenzano in modo significativo l'assorbimento del farmaco.

La distribuzione del farmaco dipende dalla composizione corporea, dal volume plasmatico, dal flusso sanguigno e dal legame del farmaco alle proteine tissutali e plasmatiche. Le donne hanno una percentuale più elevata di grasso corporeo, mentre il peso, il volume plasmatico e il flusso ematico degli organi sono minori. Nelle donne

l'aumento del grasso corporeo spiega il perché i farmaci lipofili abbiano un'insorgenza d'azione più rapida, una durata d'azione più lunga e un volume di distribuzione più alto, mentre i farmaci idrofili, essendo il volume di distribuzione minore, abbiano livelli plasmatici iniziali più alti ed effetti maggiori.

Le concentrazioni plasmatiche e tissutali del farmaco dipendono dal volume di distribuzione e dalla *clearance*. Gli ormoni sessuali esogeni aumentano i livelli di globuline sieriche. Questo effetto risulta essere rilevante per farmaci come warfarin, che si lega per il 97% alle proteine plasmatiche.

La *clearance* epatica del farmaco dipende dalla gittata cardiaca e dal flusso ematico epatico; questi sono minori nelle donne, mentre l'attività degli enzimi epatici coinvolti nelle reazioni di fase I e II e i trasportatori presenta differenze a seconda del sesso.

Infine, per la maggior parte dei farmaci, le differenze di genere nell'escrezione renale dipendono dal peso corporeo, e tali differenze scompaiono normalizzando per il peso.

Acido acetilsalicilico

Aspirina sembra agire maggiormente sulle piastrine negli uomini rispetto alle donne, sebbene gli studi evidenziano una riduzione della reattività piastrinica simile dopo una terapia a bassa dose del farmaco. Mentre i benefici in prevenzione secondaria sono ben documentati in entrambi i sessi, l'effetto in prevenzione primaria è più controverso: un'analisi di alcuni studi ha evidenziato nelle donne una riduzione del rischio di ictus ma non dell'infarto miocardico (IM) o della morte cardiovascolare, mentre negli uomini una diminuzione del rischio di IM ma non di ictus. Non vi sono differenze di genere per il sanguinamento.

Digossina

Gli effetti della digossina sulla mortalità e sulla morbidità CV sembrano dipendere dal genere. La terapia con digossina nelle donne affette da insufficienza cardiaca è stata associata ad un aumentato rischio di morte per qualsiasi causa e ad una meno evidente riduzione della frequenza di ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto agli uomini. L'aumento del rischio di morte nelle donne è probabilmente correlato ad un eccessivo dosaggio del farmaco.

Beta-bloccanti

Sebbene sia noto che i livelli plasmatici di beta-bloccanti non siano sempre correlati all'efficacia terapeutica, le donne presentano concentrazioni più alte di metoprololo e di propranololo dovute ad una minore *clearance*

e ad un minore volume di distribuzione, che conduce, rispetto agli uomini, ad una maggiore riduzione della frequenza cardiaca sotto sforzo e della pressione sistolica. Inoltre, nonostante livelli plasmatici minori, metoprololo negli uomini può esercitare un effetto terapeutico migliore sullo stress indotto da angina pectoris. D'altra parte, l'esposizione a metoprololo aumenta quando si è in terapia con contraccettivi orali. Infine, nonostante alcuni trial suggeriscano che i beta-bloccanti provochino un aumento della sopravvivenza solo negli uomini, diverse metanalisi hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza per insufficienza cardiaca o dopo IM in entrambi i sessi.

Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone

A causa dei potenziali effetti teratogeni dei farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, il loro uso non è raccomandato nelle donne in età fertile, a meno che non siano state messe in pratica specifiche misure contraccettive. Per gli ACE-inibitori, per i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) e per aliskiren non sono state individuate differenze, a seconda del sesso, nella farmacocinetica e negli effetti anti-pertensivi. Sono stati mostrati effetti simili negli uomini e nelle donne trattati con losartan e riduzioni simili nella mortalità CV e nell'ospedalizzazione associate all'uso di candesartan. Trial su pazienti con IM acuto e disfunzioni del ventricolo sinistro hanno mostrato una tendenza a maggiori benefici nella mortalità per tutte le cause a 30 giorni nelle donne trattate con eplerenone rispetto agli uomini, mentre non sono state osservate differenze con spironolattone.

Statine

La concentrazione plasmatica delle statine è generalmente più alta del 15-20% nelle donne rispetto agli uomini, ma non sono necessari aggiustamenti della dose. Le statine lipofile (cioè lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina e pitavastatina) subiscono metabolismo di primo passaggio a livello epatico, attraverso reazioni catalizzate dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Le donne hanno una maggiore concentrazione di questo citocromo e di conseguenza metabolizzano maggiormente queste statine. Nei trial di prevenzione secondaria le statine hanno ridotto il rischio di eventi CV in modo simile nelle donne e negli uomini, mentre l'effetto in prevenzione primaria è stato meno evidente nelle donne. Infine, il rischio di reazioni avverse da farmaco è risultato maggiore nelle donne.

Bloccanti dei canali del calcio

Per verapamil, nifedipina e amlodipina sono state descritte differenze farmacocinetiche dipendenti dal genere. La *clearance* orale di verapamil e amlodipina è più veloce nelle donne, probabilmente perché nelle donne si ha una maggiore attività del CYP3A4 o una minore attività della glicoproteina P. Sebbene amlodipina mostri nelle donne un maggiore effetto anti-pertensivo e una

maggiore incidenza di edema, nei principali trial sull'ipertensione non sono state trovate differenze di dipendenti dal genere.

Trombolitici, antitrombotici e anticoagulanti

In una metanalisi di pazienti con sindrome coronarica acuta senza prolungamento dell'intervallo ST sono stati osservati, negli uomini ma non nelle donne, benefici in seguito al trattamento con antagonisti del complesso GPIIb/IIIa, questo perché esistono differenze nel profilo di rischio nei due sessi. In entrambi i generi sono stati osservati benefici simili dalla terapia trombolitica per IM acuto; tuttavia, nelle donne si è riscontrata una maggiore incidenza di ictus emorragico. Per warfarin, in particolare, il dosaggio dipende dal sesso: le donne richiedono una dose settimanale inferiore agli uomini, e le donne anziane richiedono un dosaggio settimanale ancor più basso. Gli estrogeni esogeni influenzano il legame di warfarin alle proteine, perciò è necessario un aggiustamento del dosaggio quando si inizia la terapia sostitutiva.

Differenze di genere nelle reazioni avverse da farmaci

Per diversi farmaci CV sono state riscontrate differenze tra i due sessi nelle reazioni avverse da farmaci (ADR): le donne manifestano più ADR avverse degli uomini (da 1,5 a 1,7 volte in più). Gli effetti avversi sono più gravi nelle donne e richiedono più ricoveri ospedalieri. La più alta incidenza di ADR nelle donne può essere dovuta al fatto che esse assumano più farmaci degli uomini e questo di conseguenza provoca maggior rischio di interazioni farmaco-farmaco.

Le ADR che si manifestano più frequentemente nelle donne sono quelle dovute ai diuretici (come iponatremia, ipocaliemia e gravi aritmie). Ad esempio, il picco plasmatico e l'area sotto la curva per la somministrazione di torasemide sono significativamente più alti nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, nelle donne si osserva un rischio maggiore di torsione di punta iatrogena e di patologie cutanee, di tosse con gli ACE-I, di complicazioni emorragiche con anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci trombolitici, di anomalie elettrolitiche con i diuretici e di miopatia con le statine. Le donne presentano un intervallo QT prolungato e due terzi dei casi di torsione di punta indotta da farmaci avvengono nella popolazione femminile, nonostante le concentrazioni sieriche siano identiche a quelle degli uomini e nonostante gli uomini facciano un utilizzo maggiore di farmaci antiaritmici. Le donne presentano anche un più alto rischio di mortalità in trattamento con farmaci antiaritmici di classe I e III. Infatti, gli ormoni sessuali modulano i canali ionici cardiaci del K⁺ e del Ca²⁺ coinvolti nella ripolarizzazione ventricolare: gli estrogeni facilitano la bradicardia indotta dal prolungamento dell'intervallo QT e l'emergere di aritmie, mentre gli androgeni accorciano gli intervalli QT e minimizzano la risposta dell'intervallo QT ai farmaci.

Conclusioni

Le donne rappresentano solo un terzo del totale delle popolazioni studiate nei trial clinici. Questo suggerisce quindi che i dati ottenuti dalla maggior parte degli studi non possano essere completamente generalizzati alle donne, specialmente quando sono richiesti diversi dosaggi di farmaco per i due sessi. Le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci CV dovute al genere influenzano la loro efficacia e la loro sicurezza. I futuri studi farmacologici dovranno tenere conto delle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche di genere in modo da poter selezionare al meglio i campioni di donne e uomini da inserire negli studi.

Uso di inibitori di pompa e rischio di malattia renale cronica

Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al.

Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease

JAMA Intern Med, pubblicato online l'11 gennaio 2016

RIASSUNTO

Introduzione

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono tra i farmaci più comunemente utilizzati in tutto il mondo e sono stati collegati a nefrite interstiziale acuta. Poco è noto finora sull'associazione tra uso di IPP e incidenza di malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD). L'obiettivo di questo studio era di accertare l'associazione tra utilizzo di IPP e incidenza di CKD nella popolazione generale. Gli autori ipotizzano che l'utilizzo di IPP sia un fattore di rischio indipendente per CKD, contrariamente all'uso di antagonisti dei recettori dell'istamina 2 (H₂), un'altra classe di farmaci comunemente prescritti per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo. Come esito secondario, è stata valutata l'associazione tra uso di IPP e danno renale acuto (*acute kidney disease*, AKI).

Metodi

Lo studio ARIC è uno studio di coorte prospettico su 15.792 adulti, di età compresa tra 45 e 64 anni, arruolati dalla popolazione generale in quattro comunità degli Stati Uniti. Per questa analisi, sono stati seguiti 10.482 partecipanti allo studio ARIC che avevano una velocità di filtrazione glomerulare stimata di almeno 60 ml/min/1,73 m², a partire da una visita basale (tra l'1 febbraio 1996 e il 30 gennaio 1999) fino al 31 dicembre 2011. I risultati sono stati replicati in una coorte amministrativa di 248.751 proveniente dal *Geisinger Health System* (GHS), un grande sistema sanitario rurale della Pennsylvania centrale e nord-orientale.

L'esposizione è stata raccolta come uso auto-riportato di un IPP nello studio ARIC (ispezione visive diretta delle scatole di compresse portate dal paziente per tutti i farmaci usati nelle due settimane precedente la visita al basale, poi follow-up annuale tramite telefonata) o prescrizione ambulatoriale di un IPP nella coorte GHS (prescrizione nei 90 giorni precedenti il basale). L'uso di un antagonista dei recettori H₂ è stato considerato come controllo negativo e confronto attivo.

La malattia renale cronica incidente è stata definita in base ai codici diagnostici alla dimissione o alla morte nello studio ARIC, e in base a una velocità di filtrazione glomerulare stimata continuativa <60 ml/min/1,73 m² nella coorte GHS.

Risultati

Tra i 10.482 partecipanti allo studio ARIC, l'età media (SD) era di 63,0 (5,6) anni, e il 43,9% erano maschi.

Rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di IPP erano più spesso di razza bianca, obesi e assumevano farmaci antipertensivi. L'uso di IPP era associato a CKD incidente nell'analisi non aggiustata (*hazard ratio* [HR] 1,45; IC 95% 1,11-1,90), nell'analisi aggiustata per le variabili demografiche, socio-economiche e cliniche (HR aggiustato 1,50; 1,14-1,96) e nell'analisi che ha considerato l'uso di IPP come una variabile tempo-dipendente (HR aggiustato 1,35; 1,17-1,55). L'associazione persisteva quando gli utilizzatori di IPP al basale venivano confrontati direttamente con utilizzatori di anti-H₂ (HR aggiustato 1,39; 1,01-1,91) e con non utilizzatori appaiati per *propensity score* (HR 1,76; 1,13-2,74). Nella coorte replicata GHS, l'uso di IPP era associato a CKD in tutte le analisi, compresa quella che ha utilizzato un disegno sui soli nuovi utilizzatori (HR aggiustato 1,24; 1,20-1,28). Un dosaggio giornaliero doppio di IPP (HR aggiustato 1,46; 1,28-1,67) era associato ad un rischio maggiore rispetto a un'unica dose giornaliera (HR aggiustato 1,15; 1,09-1,21).

Discussione

In questo studio prospettico di coorte su base di popolazione con oltre 10.000 adulti, gli autori hanno osservato che l'utilizzo di IPP al basale era indipendentemente associato ad un rischio dal 20 al 50% più alto di incidenza di CKD, dopo aggiustamento per diversi confondenti potenziali, tra i quali demografia, status socio-economico, misurazioni cliniche, comorbidità prevalenti e uso concomitante di farmaci. L'associazione osservata persisteva quando l'esposizione a IPP era modellata come variabile tempo-dipendente e interpretata come "qualsiasi uso", ed è stata confermata in una coorte amministrativa separata di 248.751 pazienti. Il rischio era specifico per i farmaci IPP perché l'utilizzo di antagonisti dei recettori H₂, che hanno le stesse indicazioni di prescrizione degli IPP, non era associato indipendentemente a CKD. Analoghi risultati sono stati evidenziati per l'esito di AKI e complessivamente suggeriscono che l'uso di IPP rappresenta un fattore di rischio indipendente per la malattia renale sia acuta che cronica.

Questo studio si aggiunge alla letteratura esistente che descrive l'associazione tra uso di IPP e incidenza di CKD. Si noti che lo studio è osservazionale e non fornisce evidenza di causalità. Tuttavia, una relazione causale tra uso di IPP e CKD potrebbe avere un effetto considerevole sulla salute pubblica, vista la grande diffusione dell'utilizzo di tali farmaci. Più di 15 milioni di americani hanno avuto prescrizioni di IPP nel 2013, con un costo di oltre 10 miliardi di dollari. I risultati dello studio suggeriscono che fino al 70% queste prescrizioni non hanno alcuna indicazione reale e che il 25% degli utilizzatori a lungo termine di IPP potrebbe interrompere la terapia senza sviluppare sintomi. Infatti sono stati fatti numerosi appelli per una riduzione dell'uso non necessario di IPP.

Raccomandazioni per la prescrizione di antibiotici ad adulti con infezioni acute del tratto respiratorio

Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al.

Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults

Ann Intern Med, pubblicato on line il 19 gennaio 2015

RIASSUNTO

Introduzione

L'infezione acuta del tratto respiratorio (*acute respiratory tract infection*, ARTI), che include bronchite acuta non complicata, faringite, rinosinusite e raffreddore comune, è la causa più frequente di visite ambulatoriali e prescrizione di antibiotici negli adulti. Gli antibiotici vengono prescritti a più di 100 milioni di adulti ogni anno e il 41% di queste prescrizioni hanno come indicazioni problemi respiratori. L'uso inappropriato di antibiotici per ARTI contribuisce in maniera importante alla resistenza agli stessi e ciò rappresenta una minaccia attuale per la salute pubblica. Negli Stati Uniti, si verificano ogni anno almeno 2 milioni di malattie resistenti agli antibiotici e 23.000 decessi. Si stima che circa il 50% delle prescrizioni di antibiotici in ambito ambulatoriale possa essere inutile o inappropriato, il che equivale a una spesa in eccesso di più di \$ 3 miliardi di dollari.

Gli antibiotici sono anche responsabili del maggior numero di eventi avversi correlati ai farmaci. La gravità degli eventi avversi varia da lieve (ad esempio, diarrea e rash) a pericolosa per la vita (ad esempio, sindrome di Stevens-Johnson, anafilassi o morte cardiaca improvvisa).

Questo articolo dell'*American College of Physicians* (ACP) e dei *Centers for Disease Control and Prevention* presenta le evidenze disponibili sulla prescrizione appropriata di antibiotici per i pazienti adulti con ARTI.

Bronchite acuta non complicata

La bronchite acuta non complicata è definita come una infiammazione auto-limitata delle grandi vie aeree (bronchi), con presenza di tosse fino a 6 settimane. La bronchite acuta è una delle più comuni diagnosi nei pazienti adulti ambulatoriali, con circa 100 milioni (10%) di visite mediche negli Stati Uniti ogni anno, oltre il 70% delle quali si traduce in una prescrizione di antibiotici. Più del 90% dei pazienti altrimenti sani che si presentano in ambulatorio con tosse acuta ha una sindrome causata da un virus. Le linee guida più recenti sulla gestione della bronchite acuta non complicata raccomandano di evitare il trattamento antibiotico in assenza di polmonite. I pazienti possono beneficiare di un sollievo sintomatico con sedativi per la tosse (destrometorfano o codeina), espettoranti (guaifenesin), antistaminici di prima generazione (difendramina), decongestionanti (fenilefrina), e β -agonisti (salbutamolo), anche se i dati per sostenere terapie specifiche sono limitati.

Faringite

La faringite è di solito una malattia benigna, auto-limitata e caratterizzata da un mal di gola che peggiora con la deglutizione, con o senza sintomi associati. Si tratta di una condizione clinica comune, con circa 12 milioni di visite mediche (dall'1% al 2% di tutte le visite ambulatoriali negli Stati Uniti ogni anno). Anche se gli antibiotici sono solitamente inutili, nella maggior parte delle visite per faringite vengono comunque prescritti. La faringite ha per lo più origine virale: i pazienti con mal di gola e sintomi associati, tra cui tosse, congestione nasale, congiuntivite, raucedine, diarrea o lesioni orofaringee hanno maggiori probabilità di avere una malattia virale e non dovrebbero necessitare di ulteriori esami. I pazienti con sintomi che indicano una causa batterica dovrebbero invece essere esaminati per lo streptococco di gruppo A; i sintomi sospetti includono febbre persistente, brividi, sudorazione notturna, linfadenopatia, essudati tonsillofaringei, eruzione cutanea scarlattiniforme, petecchie palatali e tonsille gonfie.

Le Linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) 2012 raccomandano una terapia antibiotica solo per i pazienti che risultano positivi allo streptococco. Ai pazienti adulti con mal di gola dovrebbe essere prescritta una terapia analgesica, con aspirina, paracetamolo, o farmaci anti-infiammatori non steroidei e pastiglie per la gola, che possono aiutare a ridurre il dolore.

Rinosinusite acuta

La rinosinusite acuta è di solito una malattia auto-limitata risultante da un'infezione virale e da allergie o irritazioni che causano infiammazione del tessuto mucoso nasale e della cavità dei seni paranasali. La durata dei sintomi varia da 1 a 33 giorni e la maggior parte degli episodi si risolvono entro una settimana. Più di 4,3 milioni di adulti ricevono diagnosi di sinusite ogni anno e oltre l'80% delle visite ambulatoriali si traduce in una prescrizione di antibiotici, più comunemente di un macrolide, anche se l'uso di antibiotici per questa condizione clinica è per lo più inutile.

La rinosinusite acuta è in genere causata da un agente patogeno virale. La rinosinusite batterica acuta (*acute bacterial rhinosinusitis*, ABRS) è probabilmente una infezione secondaria derivante dalla ostruzione dei seni paranasali che porta ad alterazione della *clearance* della mucosa come conseguenza di una infezione virale del tratto respiratorio superiore.

Le linee guida IDSA 2012 raccomandano gli antibiotici non appena viene stabilita una diagnosi di ABRS sulla base di criteri clinici. La combinazione amoxicillina-acido clavulanico è l'agente di prima scelta, mentre doxiciclina o fluorochinolone possono essere usati come alternativa. La rinosinusite acuta non complicata di solito si risolve senza antibiotici, anche nelle forme batteriche. La maggior parte dei pazienti con diagnosi di rinosinusite acuta ha più effetti avversi che benefici dalla terapia antibiotica. La maggior parte dei pazienti affetti deve es-

sere trattata con terapia di supporto; gli analgesici possono essere prescritti per il dolore e gli antipiretici per la febbre. Le terapie aggiuntive che possono fornire sollievo sintomatico includono decongestionanti sistemici o topici, irrigazione nasale salina, mucolitici, corticosteroidi nasali e antistaminici specifici per i sintomi del paziente.

Raffreddore comune (infezione non specificata delle vie respiratorie superiori)

Il raffreddore comune, una malattia benigna auto-limitata, è la sindrome acuta più diffusa negli Stati Uniti. Si tratta di una malattia virale delle vie respiratorie superiori di lieve entità; le complicanze includono sinusite acuta batterica, esacerbazione dell'asma e otite di media entità. Ci sono circa 37 milioni (3%) di visite ambulatoriali ogni anno per il raffreddore comune e circa il 30% di queste visite si traduce in una prescrizione di antibiotici.

Le Linee guida raccomandano la terapia sintomatica come strategia appropriata per la gestione del raffreddore comune; gli antibiotici non dovrebbero essere prescritti perché sono inefficaci e portano a un rischio significativamente aumentato di effetti avversi.

Come i medici possono promuovere una prescrizione appropriata di antibiotici

Nel corso degli ultimi 2 decenni, molti interventi rivolti ai medici, ai pazienti o a entrambi si sono dimostrati efficaci nella diminuzione dell'uso inappropriato di antibiotici. La preoccupazione per il livello di soddisfazione del paziente può limitare il successo di questi interventi, dato che la pressione che esercita sul medico svolge un ruolo nella *overprescribing* di questi farmaci. Tuttavia, la soddisfazione del paziente dipende più dalla qualità del rapporto medico-paziente (ad esempio il tempo impiegato dal medico con il paziente per spiegargli la malattia) che dalla prescrizione di antibiotici.

I medici possono promuovere l'uso appropriato di antibiotici diagnosticando correttamente la patologia e fornendo schede informative al paziente circa l'uso appropriato di antibiotici e di trattamenti alternativi per la gestione dei sintomi. Inoltre, quando il medico è in dubbio se prescrivere o meno un antibiotico, ritardare la prescrizione o scriverne una post-datata consente di posticipare la decisione e iniziare la somministrazione solo nel caso in cui la condizione non migliori spontaneamente, soddisfacendo al contempo le aspettative del paziente.

Il ruolo del controllo della colesterolemia nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari

Il controllo dei fattori lipidici nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

Domenico Sommariva

Responsabile editoriale del sito WEB della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi e Vice Presidente della Sezione Lombarda della Società



Evento formativo E.C.M. N. 200-146143
Crediti formativi: 9

Accreditato per le seguenti figure professionali:

Medico chirurgo: tutte le discipline

- *Farmacista: tutte le discipline*
- *Infermiere – Dietista – Biologo*
- *Tecnico della fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare*
- *Tecnico sanitario di laboratorio biomedico*

Costo: 75,00 euro IVA inclusa.
Costo riservato ai lettori GIFF: 60 euro IVA inclusa.
Per poter usufruire dello sconto si deve procedere all'acquisto utilizzando il codice promozionale: **QQIHQRFO**

Questo corso affronta gli aspetti principali dei rapporti tra le lipoproteine del plasma e la malattia aterosclerotica. Comincia con una breve illustrazione del ruolo delle lipoproteine nella genesi e nella progressione delle malattie cardiovascolari, per poi procedere con l'esame dei risultati conseguibili prima con le modificazioni dello stile di vita, in particolare dell'alimentazione, per poi affrontare la terapia farmacologica.

Il corso si suddivide in sette capitoli: il primo consiste nell'illustrazione della metodologia per la stima del rischio cardiovascolare globale; il secondo, in un'ampia discussione del ruolo dello stile di vita nella prevenzione cardiovascolare; il terzo capitolo riguarda i grandi studi con le statine; il quarto descrive le terapie combinate di statine con inibitori dell'assorbimento del colesterolo e con i nuovi farmaci biologici; il quinto capitolo affronta il problema del rischio residuo e di altre modalità di terapia anti-dislipidemica; il sesto capitolo è centrato sulla strategia terapeutica di controllo della dislipidemia in alcune condizioni particolari; il settimo capitolo, infine, è una disamina delle disposizioni dell'AIFA per la terapia anti-dislipidemica.

Il corso è disponibile sulla piattaforma dedicata alla Formazione A Distanza di SITECS all'indirizzo www.ecmsitecs.it. Per accedere al corso è necessario essere registrati alla piattaforma. Una volta effettuato il login è possibile acquistare il corso a catalogo, utilizzando eventuali codici promozionali di sconto (soci SITECS, soci SISA, lettori GIFF).