

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 9 • Numero 2 • Giugno 2017

RASSEGNE

**Copertura vaccinale in Italia: dati epidemiologici
e politiche vaccinali**

**Uso non medico dei farmaci da prescrizione da parte di
adolescenti e giovani**

ARTICOLO ORIGINALE

Profilo cardiometabolico in una coorte lombarda: lo studio PLIC

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Redazione
Manuela Casula
Elena Loggia

© 2017 by
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

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 9 • Numero 2 • Giugno 2017

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Copertura vaccinale in Italia: dati epidemiologici e politiche vaccinali** 5
Stefania Salmaso
 - Uso non medico dei farmaci da prescrizione da parte di adolescenti e giovani** 15
Elisa Mendia, Elena Tragni
- ▶ **ARTICOLO ORIGINALE**
 - Profilo cardiometabolico in una coorte lombarda: lo studio PLIC** 35
Lorenzo Chiodo, Manuela Casula, Elena Tragni, Andrea Baragetti, Danilo Norata, Alberico L. Catapano, on behalf of PLIC group
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Definire e misurare l'accessibilità ai farmaci**
 - ▶ **Valore della segnalazione del paziente nel sistema di farmacovigilanza** 54
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** 58

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
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

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

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
e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

questo secondo numero del GIFF 2017 vi propone due rassegne di particolare interesse.

Nella prima, Salmaso affronta un argomento sul quale è in atto un dibattito acceso sia sul piano politico che su quello scientifico-culturale, quale quello delle coperture vaccinali in Italia e delle politiche sull'argomento, relativamente al Programma nazionale di vaccinazione e alle questioni riguardanti l'obbligo vaccinale. Nella seconda rassegna, Mendia et al. descrivono un'altra problematica attuale, quale l'uso non medico di farmaci soggetti a prescrizione da parte degli adolescenti, fenomeno reso più pericoloso dalla sua rapida diffusione e dalla facilità di reperimento di farmaci attraverso il mercato on-line.

In questo numero pubblichiamo inoltre il contributo originale di Chiodo et al. che, con la descrizione di fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e di parametri cardiometabolici di rilievo per il corretto inquadramento del paziente, quali obesità, sindrome metabolica e ispessimento medio-intimale della carotide interna, arricchisce l'informazione epidemiologica con i dati di una coorte prospettica italiana.

Infine, come di consueto, la rivista ospita due delle tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto presso L. Molteni & C., ha analizzato tutti i report di sicurezza provenienti da segnalazioni spontanee, studi clinici o casi di letteratura in Italia relativi a ipoglicemie gravi in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con gliclazide, per valutarne la prevenibilità. Il secondo lavoro, condotto presso ASGENIA Srl, ha invece affrontato la problematica dei casi duplicati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza derivanti da inserimenti multipli da parte delle aziende farmaceutiche a seguito dello screening della letteratura scientifica, attività prevista dalla legislazione vigente.

Certo che questi contributi forniscano ancora una volta spunti di riflessione su argomenti di particolare interesse, vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

COPERTURA VACCINALE IN ITALIA: DATI EPIDEMIOLOGICI E POLITICHE VACCINALI

Vaccine coverage in Italy: epidemiology and vaccination policy

Stefania Salmaso

Epidemiologa

Keywords

Vaccination
Coverage
Italy
Policy
Vaccine preventable
diseases

Abstract

In Italy, vaccination coverage is decreasing nationwide and vaccine hesitancy is spreading. In 2015 coverage for the four vaccinations mandatory up to mid 2017 (Polio, DT, HBV) was below the threshold of 95% at 2 years of age and coverage for measles and rubella was largely sub-optimal, with many cases still occurring. Coverage for influenza dropped from 68% to 50%. Currently mandatory vaccinations, offered free of charge by the National Health Service with universal coverage, are administered in combination with acellular pertussis and *Haemophilus influenzae* type b. Vaccinations against measles, mumps and rubella, available since decades, are strongly recommended. Influenza vaccination is also offered free of charge to any person aged over 64 years and to at risk subjects of any age. The vaccination policy is stated in national plans, setting the vaccination coverage objectives and immunization schedule in the public program. Plans are periodically issued as a formal agreement between the national health authority (Ministry of Health) and the 21 regional health authorities, in charge of delivery of primary care. Additional dedicated plans have been issued on measles and congenital rubella elimination. Across the regions, the variability on the offer of vaccinations not included in the national plan (e.g. varicella) is wide, but no comparative assessment of effects of different approaches has been undertaken. The latest national plan, issued in early 2017, includes up to 12 additional immunizations and sets ambitious targets for the uptake for each of them in the next three years. Claims for permanent vaccination damages are filed according to a national law. Decision on each case is taken by local committees, acting independently from the pharmacovigilance system. No information on type of vaccines and of damage is available and thousands of litigations are still pending. The promotion of vaccinations in public sector would require as a priority a reinforcement of the national immunization system and related issues to regain reliability and trust from the target population. Resources should be focused to this aim.

Introduzione

I programmi di vaccinazione in sanità pubblica hanno obiettivi di copertura vaccinale basati su elementi razionali, che mirano a guadagni di salute nella comunità, definibili e misurabili

Un tempo l'espressione "adulto e vaccinato" era usata per indicare qualcuno in grado di affrontare le sfide della vita grazie alla propria maturità e alla protezione procurata dalle vaccinazioni. Oggi l'espressione sembra caduta in disuso ed anzi, per quanto riguarda le vaccinazioni, la percezione generale si è modificata da un'iniziale entusiastica adesione ad una crescente diffidenza. Nel frattempo, delle vaccinazioni è stata messa in luce non solo la funzione di protezione individuale dei vaccinati, ma anche il valore sociale di protezione dell'intera comunità per le malattie a trasmissione inter-umana. Quindi la libertà di scelta individuale di vaccinarsi o meno si è trovata imbrigliata nelle politiche di sanità pubblica, in Italia anche sostenute da norme legali, che perseguono benefici per il maggior numero di persone e mirano ad un'adesione quasi universale. L'avanzamento delle conoscenze scientifiche ha permesso di teorizzare le modalità di diffusione delle malattie infettive nelle comunità e di prevedere le dinamiche di diffusione in base alla quota di persone immuni e a quella di persone suscettibili nella popolazione [1]. Per le malattie che si trasmettono per contagio da una persona all'altra e infettano solo l'uomo, la presenza di persone suscettibili è il carburante grazie al quale le infezioni possono circolare e sopravvivere. La proporzione di persone vaccinate (in-

dicata come copertura vaccinale) è misura del numero di persone non più suscettibili alla malattia prevenibile e viene calcolata usando come denominatore la numerosità totale delle persone destinatarie dell'offerta vaccinale [2]. Il numero di suscettibili a disposizione per molte infezioni è incrementato naturalmente dai bambini nuovi nati, che quindi sono coloro a cui primariamente viene offerta l'immunizzazione. Per questo la copertura vaccinale contro molte importantissime vaccinazioni viene calcolata sul numero di bambini al compimento del loro secondo anno di vita (età filtro di 24 mesi). I bambini non adeguatamente immunizzati entro le età "filtro" possono sfuggire alla vaccinazione e rimanere suscettibili (se non acquisiscono la malattia naturalmente) anche fino all'età adulta, e causare uno slittamento su età più avanzate del profilo epidemiologico di alcune malattie, che nel passato erano limitate all'infanzia.

Le vaccinazioni attualmente offerte ad età successive all'infanzia hanno l'obiettivo di rinforzare l'immunità acquisita con i cicli primari di vaccinazione, di recuperare i suscettibili non raggiunti, oppure hanno un obiettivo di protezione individuale per il vaccinato, sia prevenendo che mitigando le conseguenze dannose di alcune importanti infezioni.

In mancanza di suscettibili da infettare, alcuni agenti eziologici di malattie, che nel passato hanno letteralmente flagellato il mondo, si estinguono. Debellare su scala mondiale un'infezione è già successo con il vaiolo, dichiarato estinto nel 1979 [3]. Lo stesso obiettivo è stato valutato come raggiungibile e fissato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a breve per la poliomielite e per il morbillo. L'iniziativa mondiale messa in campo per eradicare la poliomielite ha già portato alla riduzione del 99,9% dei casi e adesso solo uno dei tre poliovirus selvaggi che causavano la paralisi poliomielitica sopravvive in circolazione [4]. L'obiettivo di far estinguere i poliovirus selvaggi è ambizioso e sarà raggiungibile solo se una quota molto elevata della popolazione suscettibile verrà immunizzata. La proporzione di immuni necessaria a raggiungere l'obiettivo di eradicazione o di controllo delle infezioni dipende da caratteristiche della specifica infezione (ad esempio dal tempo e dalla modalità di contagio) e da caratteristiche della popolazione (ad esempio frequenza e modalità di contatti tra le persone) [5-8]. Per ogni infezione prevenibile con la vaccinazione è stata calcolata la proporzione necessaria ad ottenere il massimo guadagno di salute nella popolazione. Su questi calcoli in genere è basato l'obiettivo minimo di copertura vaccinale, da raggiungere e mantenere. Alcuni obiettivi di salute sono stati fissati a livello mondiale, quali l'eradicazione della polio, del morbillo, l'eliminazione della difterite e della rosolia congenita, e quindi l'impegno richiesto a rendere immuni la quasi totalità dei suscettibili è capillare e universale.

Su questo razionale e su queste premesse sono disegnati i programmi nazionali di vaccinazione che, in ogni contesto, mettono in campo procedure e sistemi per raggiungere gli obiettivi di salute prefissati. In Italia la presenza di un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) a copertura universale ha permesso un'offerta di vaccinazioni a tutta la popolazione e il raggiungimento di elevate coperture vaccinali per le vaccinazioni disponibili da più tempo e previste anche da obblighi di legge [9-12]. La disponibilità di vaccini si è ampliata nelle ultime decadi e, a fianco delle vaccinazioni più note, sono state inserite nei calendari vaccinali anche vaccinazioni contro malattie più difficili da riconoscere o vaccinazioni che solo parzialmente prevenivano temibili quadri clinici come le meningiti e le sepsi, perché questi ultimi sono causati da molti patogeni diversi. Il razionale per l'introduzione su larga scala delle vaccinazioni può essere differente, ma sempre guidato dal guadagno di salute ottenibile.

Quello che segue è il punto della situazione attuale in Italia.

Le coperture vaccinali

Le coperture vaccinali in Italia negli ultimi tre anni sono quasi tutte in calo e il 2015 segna un minimo storico nell'ambito dell'ultima decade.

I dati sulla proporzione di vaccinati tra i gruppi di popolazione destinatari dell'offerta del SSN sono raccolti su base annua dal Ministero della Salute, che pubblica tabelle per singole malattie e per regione [13]. Sul sito web Epicentro dell'Istituto Superiore di Sanità sono disponibili elaborazioni e presentazioni grafiche degli stessi dati, che mettono in evidenza le variazioni regionali relative per singola vaccinazione, per ogni anno di calendario [14].

Per le vaccinazioni dell'infanzia, la copertura vaccinale è raccolta e calcolata a 24 mesi (età filtro utilizzata in modo comparativo anche a livello internazionale per valutare la quota di bambini che hanno completato il ciclo primario previsto entro il primo

anno di vita) e recentemente viene raccolta anche la proporzione a 36 mesi di età per valutare la quota di bambini che completano il ciclo primario in ritardo. In Italia le vaccinazioni dell'infanzia prevedono la somministrazione di vaccini contro poliomielite, tetano, difterite, epatite virale B, pertosse e malattie invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Fino al 2017 le prime quattro di queste sei vaccinazioni sono state le uniche obbligatorie per legge a livello nazionale e le altre fortemente raccomandate. Gli avanzamenti tecnologici nella produzione di vaccini hanno permesso di combinare in uno stesso prodotto i sei vaccini diversi, minimizzando il numero di iniezioni e la quantità di eccipienti e conservanti necessariamente presenti in ogni singolo prodotto farmaceutico. In Italia il vaccino esavalente è stato utilizzato dopo la dichiarazione di eliminazione della poliomielite dalla Regione Europea e il conseguente necessario abbandono del vaccino attenuato antipolio orale di tipo Sabin e la sua sostituzione con il vaccino ucciso iniettabile tipo Salk. L'utilizzo del vaccino esavalente ha ridotto il numero delle sedute vaccinali e delle occasioni di stress per i bambini ed è molto esteso nel nostro Paese, per cui le coperture vaccinali contro polio, difterite, tetano, epatite virale B, pertosse e Hib si sono rapidamente uniformate dai primi anni 2000. La copertura vaccinale prevista dai piani di eliminazione e controllo di poliomielite, tetano e difterite, anche a livello internazionale, è del 95%, valore minimo previsto già nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 [15] e reiterato nel corrente PNPV 2017-2019 [16].

Nella prima decade degli anni 2000 tale obiettivo minimo era stato raggiunto e la più alta proporzione nazionale di vaccinati con tre dosi nei primi 24 mesi di vita (96,8%) è stata registrata nel 2004 [17]. Tale valore è rimasto pressoché costante, con piccole variazioni annuali, fino al 2008, anno in cui si è iniziato a registrare un sensibile e progressivo declino delle coperture vaccinali, che dal 2013 si è confermato chiaramente come tendenza in tutte le regioni. Nel periodo 2012-2015 è stato stimato che ogni anno il decremento della copertura nazionale è stato di quasi 1%, con decrementi regionali anche del doppio [presentazione di C. Rizzo al Convegno Vaccini e Vaccinazioni il ruolo dei media nella tutela della salute pubblica, Roma, ISS, 12 ottobre 2016]. Nel 2015 (anno a cui si riferiscono gli ultimi dati pubblicati) le coperture a 24 mesi per le sei vaccinazioni della prima infanzia sono scese al 93% con piccole variazioni tra i singoli vaccini. I dati relativi alle coperture a 36 mesi indicano che il recupero dei "ritardatari" è di circa due punti percentuali, riportando la copertura vicino al valore minimo prefissato, ma indicando che un ampio numero di bambini rimangono suscettibili per molti mesi. Le variazioni regionali sono limitate, con l'eccezione della Provincia Autonoma di Bolzano in cui la copertura a 24 mesi del 2015 è particolarmente bassa (87%) e anche qui in diminuzione rispetto ai valori registrati nei primi anni 2000 [14]. Il decremento osservato indica che ogni anno in Italia circa 4.000 bambini in più rispetto all'anno precedente non sono protetti nei tempi giusti e circa 25.000 non lo sono affatto.

Le stesse tecnologie di produzione farmaceutica che hanno reso disponibili i vaccini esavalenti hanno permesso anche di predisporre vaccini contro malattie causate da diversi tipi di uno stesso batterio, e che quindi richiedono la combinazione di diversi antigeni, come quelle contro pneumococco (del quale esistono più di 90 tipi diversi) e contro meningococco (di cui circolano 5 tipi diversi), contro le quali sono disponibili vaccini indirizzati contro un numero elevato dei tipi più pericolosi. In Italia il PNPV 2012-2014 [15] prevedeva la vaccinazione contro il meningococco C, disponibile da più tempo rispetto ai successivi combinati. Anche le vaccinazioni contro pneumococco e meningococco sono destinate alla prima infanzia. Le schedule vaccinali (numero di somministrazioni e tempi) dipendono dall'età del vaccinato, per cui la copertura a 24 mesi viene calcolata per almeno una dose di vaccino. La copertura contro il meningococco C nel 2015 è stata del 77% mentre per pneumococco del 88%. Rispetto all'anno precedente si registra un incremento per la vaccinazione anti meningococco, ma persistono grandi differenze tra le coperture nelle singole regionali da un minimo del 50% (Campania) ad un massimo di 90% (Toscana, dove si è registrata una preoccupante circolazione del batterio). Anche per la vaccinazione anti-pneumococco si osservano differenze tra le regioni, ma più contenute, con un minimo di copertura nella PA di Bolzano (81%) e un massimo in Basilicata (97%). Nel 2015 a 36 mesi di età la copertura vaccinale risulta incrementata solo per la vaccinazione contro il

meningococco (79%) e invariata per pneumococco [13, 14]. Non sono disponibili dati di copertura per la vaccinazione contro il meningococco B e per i vaccini combinati coniugati anti-meningococco, di recente introduzione.

Per la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia (effettuata con un altro vaccino combinato disponibile da tempo, MPR) sono fortemente raccomandate due dosi, di cui la prima allo scadere del primo anno di vita e la seconda prima dell'accesso alla scuola dell'obbligo, quindi le coperture sono raccolte e riportate a 24 mesi e a 5-6 anni di età. Anche la copertura per la vaccinazione contro la varicella viene riportata a 24 mesi di età per la prima dose. L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, obiettivi su scala mondiale, richiede coperture vaccinali superiori al 95% [6] e la proporzione di vaccinati è cresciuta dal 75% dei primi anni 2000 a circa il 90% otto anni dopo per poi rimanere stabile fino al 2012. Dal 2012 è iniziato un decremento che nel 2015 ha fatto registrare una copertura a 24 mesi pari all'85%. La copertura vaccinale per la seconda dose a 5-6 anni è anche inferiore (83%). Anche per queste vaccinazioni la variabilità regionale è notevole: nel 2015 la copertura minima è registrata nella PA di Bolzano (69%) e la massima (90%) in Lombardia [14]. Ogni anno il numero di suscettibili al morbillo e alla rosolia si incrementa di circa 75.000 bambini che non sono vaccinati e, se sfuggiranno alle epidemie scolastiche, acquisiranno il morbillo e la rosolia da giovani adulti, come sta già succedendo in Italia in cui l'età mediana dei casi registrati di morbillo è di 27 anni [18] e si verificano ancora casi di infezione rubeolica in donne in gravidanza [19].

Nel 2007 è stata introdotta l'offerta di vaccinazione contro HPV per le ragazze nel loro 11° anno di età [20]. La copertura vaccinale nei primi anni dell'offerta vaccinale ha raggiunto il 70% delle destinatarie, ma negli ultimi due anni ha subito un notevole calo per cui nel 2015 è stata registrata una copertura del 56% [14].

Anche per la vaccinazione anti-influenzale, offerta annualmente alla popolazione sopra i 64 anni di età, si è registrata una notevole diminuzione. L'obiettivo di copertura era stato fissato al 75%, ma il valore massimo (68%) è stato registrato nella stagione 2004-2005 e nel 2015-2016 la copertura nazionale è scesa sfiorando il 50%. Nella PA di Bolzano la proporzione di vaccinati è stata la più bassa di Italia (38%), mentre la più alta si è registrata in Umbria (63%).

Le politiche

L'offerta del programma nazionale di vaccinazione si è progressivamente ampliata dall'inizio dagli anni 2000 al 2017 con l'inserimento di 12 vaccinazioni, tuttavia gli obiettivi fissati nei numerosi piani che si sono succeduti negli anni non sono stati raggiunti. Il numero dei contenziosi per presunti danni da vaccino è elevato e alimenta il timore di effetti collaterali.

Per molto tempo le vaccinazioni sono state l'emblema di un accesso semplice al contrasto di malattie riconosciute come temibili e mortali. L'Italia, caratterizzata da grandi diversità geografiche e sociali, è stata tra le prime nazioni a rendere accessibili le vaccinazioni. Quella contro la difterite fu introdotta nel 1929, quella contro il vaiolo nel 1934 e quella contro il tetano nel 1938.

L'introduzione dell'obbligo vaccinale per i nuovi nati, negli anni 60, fu salutato come un grande beneficio (vaccini gratis e creazione di servizi dedicati) e come uno strumento di contrasto alle disuguaglianze di salute, permettendo a tutti i bambini di accedere gratuitamente alla stessa forma di prevenzione. La presenza di un obbligo legale (indispensabile per la copertura finanziaria da parte dello stato) era percepita come un'indicazione di importanza dalla quale non si poteva derogare, per il bene del singolo e della comunità. Il rispetto dell'obbligo vaccinale era verificato al momento dell'accesso alla scuola primaria e le mancanze venivano sanzionate con interventi anche delle forze dell'ordine e della magistratura, che poteva sospendere la patria potestà del genitore inadempiente per quanto concerneva la salute del figlio, in nome della tutela del singolo bambino. Le vaccinazioni da fare erano relativamente poche e tutte dirette contro malattie ben note per la loro pericolosità. Nel 1960 in Italia si registrarono ben 7.000 casi di poliomielite paralitica. Dopo l'introduzione della vaccinazione nel 1963 il numero crollò nel giro di pochi anni, azzerandosi sul finire degli anni '70. Ai primi anni '60 ancora si registravano circa 700 casi di tetano ogni anno e circa 10.000 casi di difterite [21]. Anche questi ultimi diminuirono vertiginosamente con l'introduzione dell'obbligo di vaccinazione per i nuovi nati.

Dato il mutare dell'epidemiologia di alcune importanti malattie, dovuto ai programmi estesi di vaccinazione, nel 1977 fu sospesa la vaccinazione anti-vaiolosa e nel 2002 la vaccinazione antipolio orale fu sostituita con la vaccinazione iniettabile con virus

uccisi. Ancora negli anni '80 i casi epatite virale B (HBV) erano migliaia ogni anno (nel 1983 ne furono registrati circa 3.500), ma l'aspetto preoccupante era l'elevata numerosità di portatori cronici (circa 2 milioni), soprattutto tra le donne in età fertile in alcune aree del Paese. L'infezione alla nascita infatti comporta un rischio molto elevato di cronicità con conseguente elevatissimo rischio di cirrosi epatica e cancro del fegato. Queste ultime malattie ogni anno causavano circa 9.000 decessi. La disponibilità di vaccini mirati contro HBV rese possibile la vaccinazione di soggetti a rischio nel 1983 e nel 1991 fu introdotta la vaccinazione, obbligatoria, per i nuovi nati e per gli adolescenti a 12 anni di età (questi ultimi destinatari della vaccinazione per i successivi 12 anni di calendario fino al ricongiungimento con i vaccinati nell'infanzia) [22]. Tale strategia permise di accelerare i vantaggi del programma di vaccinazione e nel giro dei primi 20 anni si stima che siano stati evitati, oltre alle infezioni ed ai casi clinici di HBV, circa 4000 casi di infezioni croniche e le conseguenti cirrosi ed epatocarcinomi. Le vaccinazioni non coperte dall'obbligo, come quella contro la pertosse (all'inizio effettuata con batteri interi uccisi) erano considerate meno importanti e non essendo promosse o attivamente offerte dalla sanità pubblica non superarono mai coperture vaccinali in grado di arginare la loro diffusione. Negli anni '70 si rese disponibile la vaccinazione contro il morbillo e quella contro la rosolia, ma l'assenza di un obbligo vaccinale e la scarsa percezione di pericolosità delle due malattie contribuirono a ritenerle "facoltative" e quindi lasciate ad iniziative individuali o locali. Epidemie con decine di migliaia di casi di pertosse, morbillo e rosolia erano la norma e si verificavano ad intervalli di due-tre anni, tempo necessario all'accumulo di nuovi suscettibili per innescare il contagio epidemico. I casi di rosolia in gravidanza e le relative conseguenze non erano registrati e non venivano documentati.

Insomma fino alla fine degli anni '90 la sanità pubblica aveva a disposizione poche e rudimentali armi per la profilassi vaccinale, ma poteva contare su un'adesione pressoché totale per le vaccinazioni oggetto di obbligo. In quel contesto non sembrava necessario enunciare obiettivi di salute o investire in comunicazione e formazione degli stessi operatori, che eseguivano le vaccinazioni come una mansione dovuta e senza la percezione di partecipare ad uno sforzo collettivo di prevenzione per il bene di tutti. Anche la ricerca scientifica verso nuovi vaccini e nuove possibilità di prevenzione era poco stimolata e considerata poco remunerativa per la presenza di un mercato monopolizzato dalla sanità pubblica a prezzi "politici". La situazione, anche nel nostro Paese, cambiò con l'avvento dei nuovi vaccini anti pertosse acellulari, che erano stati richiesti dalla sanità pubblica in gran parte del mondo per rimpiazzare i vecchi vaccini e ridurre le conseguenze della malattia. Molte aziende farmaceutiche investirono risorse nella messa a punto di nuovi vaccini, che poi vennero utilizzati in studi controllati e standardizzati, su larga scala. In Italia l'Istituto Superiore di Sanità, negli anni tra il 1992 e il 1996, coordinò il Progetto Pertosse con il supporto del *National Institute for Immunisation and Infectious Disease* statunitense. Lo studio fu condotto all'interno del nostro Servizio Sanitario Nazionale, in quattro regioni, e per la prima volta le pratiche vaccinali nei nostri servizi territoriali vennero documentate e allineate ai massimi standard internazionali per produrre risultati di qualità certificata. La conservazione e l'utilizzo dei vaccini era monitorata e controllata, le famiglie dei bambini eleggibili alla vaccinazione invitate a partecipare, ascoltate, seguite da personale addestrato prima, durante e dopo le vaccinazioni. Le reazioni avverse venivano rilevate, registrate e valutate da un comitato indipendente e l'efficacia delle vaccinazioni valutata in base ai casi della malattia prevenibile. Oltre al risultato scientifico dello studio, di valore internazionale [23], per l'Italia la partecipazione al progetto fornì un nuovo modello di pratica vaccinale, basato sulla professionalità degli operatori e il consenso dei partecipanti a cui venivano fornite informazioni, spiegazioni e motivazioni della vaccinazione. Sulla scia di questa esperienza, nel 1999 venne redatto il primo Piano Nazionale Vaccini (1999-2000), proposto dal Ministero della Salute e concordato con le Regioni e la PA, in cui per la prima volta veniva enunciato il rationale e l'obiettivo delle vaccinazioni offerte dal servizio sanitario nazionale, mirando anche a superare il divario tra vaccinazioni obbligatorie e non obbligatorie e alla variabilità geografica nel Paese [24]. Da allora diversi Piani sono stati promulgati, a distanza di diversi anni l'uno dall'altro, ampliando e adeguando l'offerta vaccinale a nuovi obiettivi di sanità pubblica raggiungibili con nuove vaccinazioni [15, 16].

In seguito ad una disastrosa epidemia di morbillo, [25] nel 2003 nel nostro Paese fu varato un Piano di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita (PNEMRC) in linea anche con gli obiettivi fissati dall'OMS e sottoscritti dall'Italia. L'applicazione del Piano portò ad un notevole incremento della copertura vaccinale a 24 mesi (dall'80% del 2002 al 90% del 2007) e a una riduzione dei suscettibili grazie anche a campagne di recupero dei non vaccinati fino a 11 anni di età [26]. Tuttavia il PNEMRC non raggiunse completamente i suoi obiettivi e fu reiterato con un'intesa Stato-Regioni siglata otto anni dopo nel 2011 [27], senza però alcun risultato conclusivo. L'Italia registra ancora una elevata circolazione di morbillo e nei primi mesi del 2017 sono stati registrati già più di 2.500 casi (di cui 215 tra operatori sanitari) [18].

Nel 2007 il Ministro della Salute introdusse l'offerta attiva e gratuita, attraverso le Strutture del SSN, del vaccino anti-HPV, alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni) [19]. I costi dell'acquisto del vaccino furono coperti da un finanziamento dello Stato e l'obiettivo di copertura con 3 dosi fu fissato sopra il 95% a 5 anni dall'introduzione della vaccinazione. Le Regioni e le PA furono invitate ad offrire anche ad altre età la vaccinazione, con costi anche condivisi con i vaccinandoli. Le offerte in Italia si differenziarono ulteriormente tra le diverse regioni, ma la proporzione di vaccinate, all'età target, non raggiunse mai l'obiettivo, fermandosi al massimo al 70%.

Il desiderio di colmare il divario tra vaccinazioni obbligatorie e quelle fortemente raccomandate ha rinforzato l'impegno sull'offerta di vaccinazioni non coperte dall'obbligo, come morbillo e rosolia, ma ha anche mitigato l'obbligatorietà, ad esempio desanzionando il mancato rispetto della norma. La verifica delle vaccinazioni effettuata all'ingresso della scuola dell'obbligo fu abbandonata perché si ritenne che il diritto alla salute non debba creare ostacolo al diritto all'istruzione, di pari importanza. In alcuni casi la presenza dell'obbligo vaccinale è stata percepita come un deterrente alla scelta consapevole dell'adesione vaccinale. Con questa motivazione, nella Regione Veneto, dal 2007, con una legge regionale è stato "sospeso" l'obbligo vaccinale richiesto da una legge nazionale [28], ma nonostante questo anche il Veneto oggi risente del decremento delle coperture registrato a livello nazionale.

La percezione generale circa la necessità di vaccinarsi si è fortemente attenuata anche per l'assenza delle malattie ormai "storiche" come poliomielite o difterite sul nostro territorio e la difficoltà a riconoscere infezioni prevenibili, come ad esempio quelle da HPV, ed è invece aumentata la diffidenza verso il moltiplicarsi delle offerte di vaccinazione e il timore di effetti collaterali. La legge n. 210 del 1992 riconosce un indennizzo ai danneggiati in modo permanente da vaccinazioni obbligatorie. La norma era stata redatta soprattutto per indennizzare i rari casi di poliomielite dovuti ad una reversione alla virulenza dei virus attenuati usati nel vaccino orale. I casi di paralisi dovuti alla vaccinazione si verificavano con una frequenza di un caso ogni milione di dosi somministrate. Con il passaggio alla vaccinazione con virus uccisi tale rischio si è azzerato. Nel **Box** viene riportato un estratto della risposta scritta del Ministro della Salute, relativa alla situazione al 31 marzo 2015 in merito alle richieste di indennizzo. Nel 2015 risultavano ancora circa 8.000 contenziosi da definire. Non è noto per quali vaccinazioni e per quale tipo di danni siano stati richiesti (e spesso concessi) gli indennizzi. La valutazione del nesso causale tra danno e vaccinazione è demandata alle commissioni medico-legali presenti sul territorio, ognuna delle quali agisce in completa autonomia e senza relazione con i sistemi di farmacovigilanza ufficiali.

Nel 2017 è stato approvato, dopo circa due anni di attesa, l'ultimo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale per il periodo 2017-2019 [16]. Il Piano alza decisamente il tiro dell'offerta vaccinale perché definisce ben 11 obiettivi generali, allarga l'offerta a ulteriori 7 vaccinazioni oltre a quelle già previste dai precedenti piani ed enuncia obiettivi di copertura (**Tabella 1**), che nel giro del triennio di riferimento quasi per tutti dovrebbero raggiungere e superare il 90%. Viene riconosciuto alle Regioni e PA un supporto economico per l'acquisto dei vaccini. Nel maggio 2017 è stato annunciato un decreto governativo, successivamente emanato e poi convertito in legge (emendato) alla fine di luglio 2017 che prevede il certificato di vaccinazione come obbligatorio per l'iscrizione a scuola tra 0 e 16 anni di età, per i vaccini contenuti nella formulazione esavalente e per morbillo, rosolia, parotite e varicella.

Box. Gli indennizzi per i danneggiati da vaccinazioni obbligatorie

(*Senato della Repubblica – 3559 – XVII Legislatura 30 luglio 2015, risposte scritte ad interrogazioni fascicolo 94*)

La legge 25 febbraio 1992, n. 210, recante “Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati”, riconosce ai soggetti che a seguito di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati hanno riportato danni irreversibili, il diritto a percepire un indennizzo, vitalizio, da parte dello Stato. Tale beneficio è riconosciuto a seguito dell'accertamento del nesso causale tra l'infermità e la trasfusione di sangue infetto, o la somministrazione di emoderivati infetti, o la vaccinazione obbligatoria da parte della commissione medica ospedaliera competente per territorio, e l'importo è parametrato alla gravità del danno. A seguito del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 26 maggio 2000, le funzioni e le risorse in materia di indennizzi sono state trasferite alle Regioni, ad eccezione degli indennizzi riguardanti la Regione Siciliana che rimangono, ad oggi, di competenza statale. Il Ministero della salute gestisce in via amministrativa circa 9.000 indennizzi, mentre le Regioni gestiscono complessivamente circa 16.000 indennizzi.

Alla data del 31 marzo 2015, i beneficiari dell'indennizzo aggiuntivo, in quanto riconosciuti danneggiati da vaccinazioni obbligatorie, sono 609, mentre vi sono 22 soggetti che ne hanno beneficiato, ma la cui posizione è stata chiusa a seguito di decesso. Nel corso degli anni, si è determinato un notevole incremento del contenzioso, dovuto principalmente a 2 fattori che hanno inciso sull'attività diretta alla liquidazione dei titoli di condanna. L'indennizzo di cui all'art. 1 della legge n. 210 consta, infatti, di 2 componenti: un importo fisso ex lege e l'indennità integrativa speciale. Sul tema della rivalutabilità o meno della componente dell'indennizzo denominata indennità integrativa speciale si sono confrontati per anni, nella giurisprudenza della Corte di cassazione, orientamenti di segno opposto. (*omissis*) A seguito della sentenza n. 293/2011 della Corte costituzionale (*omissis*) si è determinato a partire dal dicembre 2011, e per tutto il 2012, 2013 e 2014, un considerevole incremento del contenzioso instaurato nei confronti del Ministero e avente ad oggetto proprio la rivalutazione dell'indennità integrativa speciale, ormai riconosciuta dalla Consulta e su cui anche l'Avvocatura dello Stato ha ritenuto non più opportuna alcuna difesa. Conseguenza di tale situazione è che tutti i giudizi instaurati o i decreti ingiuntivi proposti si sono tradotti in condanne per il Ministero. Il trend di crescente contenzioso è stato determinato, sempre negli stessi anni, da un ulteriore fattore. Per giurisprudenza, avallata dalla suprema Corte di cassazione, il Ministero è sempre e comunque ritenuto legittimato passivo nei giudizi in materia di legge n. 210 del 1992, anche quando la competenza amministrativa delle pratiche è incardinata in capo alle Regioni, a cui il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 26 maggio 2000 ha trasferito le relative competenze e, sul punto, l'Avvocatura dello Stato ha ritenuto non più utile difendersi. Entrambi questi fattori hanno concorso alla formazione di un arretrato quantificabile in circa 8.000 titoli da eseguire.

Conclusioni

Il raggiungimento e mantenimento delle coperture vaccinali ottimali richiede soprattutto un sistema affidabile di offerta attiva delle vaccinazioni, di capacità di risposta ai dubbi e timori degli invitati, di attento monitoraggio e valutazione delle eventuali segnalazioni di eventi avversi e di capacità di rendere conto di vantaggi e svantaggi delle vaccinazioni effettuate.

Il successo di un programma esteso di vaccinazione dipende da diversi fattori, tra i quali certamente giocano un ruolo importante la percezione di pericolosità della malattia prevenibile e la affidabilità dell'offerta. La comunicazione è lo strumento con cui l'aspetto narrativo della vaccinazione viene modellato e anche il veicolo con cui la trasparenza delle scelte e il razionale delle proposte formulate devono circolare. La pandemia influenzale del 2009 è stata un'esperienza didattica illuminante in questo senso: avevamo a disposizione un piano di risposta ben articolato (predisposto negli anni precedenti e concordato a livello internazionale) nelle sue azioni, ma che non aveva sufficientemente preso in considerazione gli aspetti della comunicazione. Passato il primo momento di allarme, la percezione di pericolosità nella popolazione generale si era fortemente attenuata. La disponibilità di una vaccinazione (nuova e preparata *ad hoc*) fu guardata con diffidenza e gli stessi operatori sanitari, tra i primi destinatari dell'invito a vaccinarsi, furono pessimi “testimonial” della vaccinazione anti-pandemia, con coperture vaccinali risibili e anzi dichiarata diffidenza verso l'offerta [29]. È assolutamente verosimile che parte della disaffezione, ora osservata nelle campagne di vaccinazione anti-influenzale stagionale, discenda anche dalle polemiche e dal dissenso per l'offerta vaccinale della pandemia del 2009.

Nel corso delle ultime due decadi non sono mancati i documenti programmatici sulle vaccinazioni, ma per nessuno di loro è stata verificata l'effettiva implementazione, l'efficienza e l'efficacia, né sono stati studiati e valutati gli elementi di ostacolo o di facilitazione al raggiungimento degli obiettivi, puntualmente disattesi.

Tabella 1 Coperture vaccinali registrate nel 2015 e obiettivi di copertura vaccinale previsti dal PNPV 2017-2019 (dati del Ministero della Salute).

Vaccinazioni	2015 Copertura %	2017 Copertura %	2018 Copertura %	2019 Copertura %
1° anno di vita				
DTaP-IPV-HBV-Hib	93	≥95	≥95	≥95
Meningo B	-	≥60	≥75	≥95
Pneumococco	89	≥95	≥95	≥95
Rotavirus	-	≥60	≥75	≥95
2° anno di vita				
MPR	85	≥95	≥95	≥95
Meningo C	76	≥95	≥95	≥95
Varicella (1a dose)	31	≥60	≥75	≥95
5-6 anni di età				
DTaP		≥95	≥95	≥95
IPV				
Varicella (2a dose)	-	≥60	≥75	≥95
Adolescenti				
DTaP	-	≥90	≥90	≥90
IPV	-	≥60	≥75	≥90
HPV ragazze 11enni	56	≥95	≥95	≥95
HPV ragazzi 11enni	-	≥60	≥75	≥95
Meningo ACYW135	-	≥60	≥75	≥95
Anziani				
Influenza	50	75-95*	75-95*	75-95*
Pneumococco (PCV13+PPV23)	-	40	55	75
Zoster	-	20	35	50

DTaP vaccino trivalente contro difterite, tetano, pertosse; IPV vaccino anti-polio; HBV vaccino contro haemophilus influenzae tipo b; Hib vaccino contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite; MPR vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia.

*75% valore minimo, 95% valore ottimale.

Il Piano vigente è per definizione un piano di principi e strategie e come tale non direttamente attuabile. Tuttavia non sono previsti tempi e modi di attuazione, né atti formali di programmazione regionale (necessaria all'implementazione, ma che si muove con proprie tempistiche), né a quello locale per adeguarsi alle nuove richieste di realizzazione degli interventi. Nel documento non sono riportati in modo puntuale per ogni vaccinazione elementi quantitativi circa i guadagni di salute ottenibili e gli obiettivi di sanità pubblica perseguibili, elementi essenziali della comunicazione con i diversi interlocutori e per valutare l'esito del piano. Non sono considerate le risorse da mettere in campo per recuperare l'adesione persa e migliorare quella finora mancata. La variabilità regionale nell'offerta di vaccinazione, pur rappresentando un elemento negativo per il cittadino, che ha visto il suo diritto alla salute modulato in modo differente a seconda della zona di residenza, è stata un'occasione persa di valutazione comparativa dell'effetto di scelte diverse. Una volta introdotta una vaccinazione, non ci si è preoccupati di mettere a punto strumenti adeguati e sistematici per monitorarne l'effetto e così dimostrarne la valenza.

In un momento in cui le coperture diminuiscono vengono ampliati gli obiettivi con l'introduzione di 7 nuove vaccinazioni e l'assenza di una scala di priorità su cui calibrare gli sforzi. Allo stesso tempo, con una nuova legge, vengono rafforzati gli aspetti coercitivi delle vaccinazioni, che se da una parte hanno il vantaggio di mandare un forte messaggio circa l'importanza attribuita all'assolvimento dell'obbligo, dall'altra avvicinano la vaccinazione ad un trattamento sanitario obbligatorio, rinunciando all'adesione consapevole (enunciata in tutti i documenti come un cardine del sistema), ed è prevedibile che il livello di contenzioso, già elevato, avrà nuove occasioni di incremento.

Il costo dei singoli vaccini è stato spesso l'argomento pro o contro le vaccinazioni, senza prendere in considerazione che per un programma efficace i costi sono nell'intero sistema di offerta che deve prevedere l'invito dei destinatari, l'ascolto delle eventuali

richieste di informazioni, la somministrazione in condizioni controllate di sicurezza, il monitoraggio degli eventuali eventi avversi, la loro tempestiva valutazione e analisi. E l'intero percorso si deve avvalere di anagrafi vaccinali standardizzate e facilmente accessibili (richieste in tutti i Piani degli ultimi 15 anni, ma non disponibili), di personale dedicato e addestrato, insomma di un sistema in grado di essere convincente per i destinatari delle vaccinazioni, ma anche per i medici, il personale sanitario e la popolazione generale. Vanno in direzione completamente opposta le imposizioni non spiegate, i contenziosi legali non risolti, i dubbi non chiariti. La promozione delle vaccinazioni avrebbe il suo maggiore punto di forza in un sistema affidabile e trasparente e capace di rendere conto del proprio operato.

Sembra appropriato ricordare che quando l'OMS annunciò ufficialmente l'eradicazione completa del vaiolo il direttore generale dell'epoca Halfdan Mahler definì l'eradicazione come "un trionfo dell'organizzazione e della gestione sanitaria, non della medicina" [30]. Una lezione che anche per noi è ancora valida.

Ringraziamenti

I dati sulla stima del decremento annuo di copertura vaccinale sono stati elaborati dai ricercatori del Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità e gentilmente forniti dalla Dott.ssa Caterina Rizzo.

Bibliografia

- [1] Tozzi AE, Salmaso S, Greco D. Vaccini per l'infanzia: istruzioni per l'uso. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2001; 1-201.
- [2] Salmaso S. La sorveglianza del tasso di copertura vaccinale. In: Le vaccinazioni. A cura di N. Principi e P. Crovari. Pacini Editore (Medicina). 2000; 229-239.
- [3] Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication. The achievement of global eradication of smallpox, Geneva, World Health Organization, 1979.
- [4] World Health Organization, Global Polio Eradication Initiative disponibile sul sito <http://polioeradication.org/>. Ultimo accesso 27 maggio 2017.
- [5] Salmaso S, Scalia Tomba G, Mandolini D, Esposito N. Valutazione del potenziale impatto in Italia di programmi estesi di vaccinazione antivaicella secondo un modello matematico. *Epidemiologia e Prevenzione* 2003; 27(3): 154-160.
- [6] Manfredi P, Williams J, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Measles elimination in Italy: projected impact of the National Elimination Plan. *Epidemiology and Infection* 2005; 133: 87-97.
- [7] Manfredi P, Ciofi degli Atti ML, Mandolini D, Salmaso S. Il morbillo nelle regioni italiane: stima dei principali parametri di infezione. *Epidemiologia e Prevenzione* 2003; 27(6): 340-347.
- [8] Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS Medicine* 2008; 5(3): 381-391.
- [9] Legge 4 febbraio 1966, n. 51 Obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica. (G.U. Serie Pubblica, n. 44 del 19 febbraio 1966).
- [10] Legge 5 marzo 1963, n. 292 Vaccinazione antitetanica obbligatoria. (G.U. Serie Pubblica, n. 83 del 27 marzo 1963).
- [11] Legge 20 marzo 1968, n. 419 Modificazioni alla legge 5 marzo 1963, n. 292, recante provvedimenti per la vaccinazione antitetanica obbligatoria. (G.U. Serie Pubblica, n. 100 del 19 aprile 1968).
- [12] Legge 07 giugno 1977, n. 323 Sospensione dell'obbligo della vaccinazione antivaicellosa. (G.U. Serie Pubblica, n. 166 del 20 giugno 1977).
- [13] Ministero della Salute. Coperture vaccinali. Disponibile sul sito http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=811&area=Malattie%20infettive&menu=vaccinazioni. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [14] Le vaccinazioni in Italia. Disponibile su http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_Ita.asp Epicentro. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [15] Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012 – 2014). Disponibile sul sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [16] Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile sul sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [17] Le coperture vaccinali in Italia nel 2014: qualche riflessione. Disponibile alla pagina <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/coperture-Min2014.asp>. Ultimo accesso 28 maggio 2017
- [18] Morbillo in Italia, bollettino settimanale, disponibile alle pagine http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/Measles_WeeklyReport_N9.pdf, e <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/Infografica2017.asp>. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [19] Rapporto sulla sorveglianza della Rosolia congenita e in gravidanza. Disponibile alla pagina http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino/Rosolia_congenita_news_numero%206%20IT.pdf. Ultimo accesso 30 maggio 2017.
- [20] Intesa tra il governo, le Regioni e le Province autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. Disponibile su: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf introduzione hpv 2007. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [21] Vaccinazioni, stato dell'arte, falsi miti e prospettive Il ruolo chiave della prevenzione. Quaderni del Ministero della Salute, n. 27 marzo 2017, disponibile al sito <http://www.quadernidellasalute.it/portale/quaderni/sfogliabili/27/mobile/index.htm>. Ultimo accesso 25 maggio 2017.
- [22] Legge 27 maggio 1991, n. 165 Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B. (G.U. Serie Generale, n. 127 del 01 giugno 1991).
- [23] Greco D, Salmaso S., Mastrantonio P., et al. A Controlled Trial of two Acellular Vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *New Engl J Med*. 1996; 334(6): 341-348.
- [24] Ciofi degli Atti M.L., Filia A., Massari M., et al. Assessment of measles incidence, measles-related complications and hospitalisations during an outbreak in a southern Italian region. *Vaccine* 2006; 24: 1332-1338.
- [25] Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, et al. Progress in Italy in control and elimination of measles and congenital rubella. *Vaccine* 2007; 25: 3105-3110.

-
- [26] Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015. Disponibile sul sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1519_allegato.pdf. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [27] Piano Nazionale Vaccini 1999-2000. Accordo Conferenza Stato Regioni seduta del 18 giugno 1999. Disponibile sul sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_77_allegato.pdf. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [28] Rizzo C, Bella A, Declich S, Rota MC e il Gruppo di Lavoro Influenza Pandemica 2010. Sorveglianza epidemiologica integrata della pandemia influenzale da virus A/H1N1v nella stagione 2009-2010. La copertura vaccinale per il vaccino pandemico. Rapporti ISTISAN 10/46: 19.
- [29] Regione Veneto. Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva. LEGGE REGIONALE n. 7 del 23 marzo 2007 Bur n. 30 del 27 marzo 2007. Disponibile sul sito <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioLegge.aspx?id=196236>. Ultimo accesso 28 maggio 2017.
- [30] La storia dell'eradicazione del vaiolo. Disponibile alla pagina http://www.epicentro.iss.it/problemi/vaiolo/Vaiolo_Storia.pdf. Ultimo accesso 28 maggio 2017.

USO NON MEDICO DEI FARMACI DA PRESCRIZIONE DA PARTE DI ADOLESCENTI E GIOVANI

Non medical use of prescription drugs in adolescents and young adults

Elisa Mendia, Elena Tragni

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

Keywords

Non medical use of prescription drugs
Misuse
Diversion
Adolescents and young adults

Abstract

The non-medical use of prescription drugs has been a public health concern in the United States for many years. According to a survey conducted by the National Institute of Drug Abuse (NIDA) in 2015, an estimated number of 52 million Americans have used such medication for non-medical reasons at least once in their lifetime. Although the United States are the most affected country, this phenomenon is becoming increasingly widespread, albeit marginally, even in Europe and Italy. Opioids, sedatives and tranquilizer such as benzodiazepines or barbs and prescription stimulants are the most commonly abused drugs and can lead to tolerance and addiction. Their abuse can be even more dangerous when young people are involved, since they are more likely to fall into this habit, thus negatively affecting their brain development. In Italy, just like the rest of Europe, NMUPD is seen as a minor concern. However, a consistent number of cases of recreational drug use, especially among teens, is reported on the Internet. Despite this phenomenon is present also in Italy, it is still being marginally dealt with because of other predominant concerns, such as drug and alcohol related problems and gambling.

Introduzione

Un nuovo tipo di abuso diffuso negli Stati Uniti è rappresentato dall'uso non medico di medicinali. Poiché ritenuti completamente sicuri, i rischi per la salute sono molto spesso sottovalutati, ma le richieste di trattamento e cura per questo disturbo sono in aumento.

Nel 2010 l'Ufficio delle Nazioni Unite (UNODC), tramite il documento *World Drug Report (WDR) 2010* ha riferito che l'uso non medico di farmaci da prescrizione, NMUPD, è particolarmente ricorrente nei giovani, principalmente perché essi considerano il medicinale completamente sicuro rispetto alle altre sostanze illegali, del cui consumo si registra quindi un netto calo [1]. Tuttavia, spesso l'uso improprio di medicinali può portare all'abuso di altre sostanze e viceversa, come avviene nel caso dei medicinali oppioidi che possono indurre una dipendenza tale da spingere il soggetto all'uso di eroina, o come per le benzodiazepine che vengono usate smodatamente dai tossicodipendenti per alleviare i sintomi della crisi di astinenza [1].

Da questo consegue spesso una comorbilità, in cui un disturbo favorisce l'insorgenza di un altro (*disorder fostering disorder*) [2] e pertanto gli effetti patologici prodotti da uno, favoriscono lo sviluppo di altri, rendendo più complicate sia la diagnosi che la terapia [3]. È il caso di alcuni individui affetti da disturbi dell'umore ad esempio, cercano "consolazione" nelle droghe, nell'alcol o nei farmaci di automedicazione e non, per far fronte ai forti stati emozionali che li dominano e ai dolorosi sintomi della malattia [2, 3].

La comorbilità è un fenomeno che si riscontra con particolare frequenza nell'adolescenza e nella prima età adulta, per via di modificazioni significative che avvengono nel cervello e che possono rendere il giovane più suscettibile all'uso di sostanze [2]. Ad esempio l'abuso di benzodiazepine, barbiturici e oppioidi è spesso causa della comparsa di sintomi tipici della depressione maggiore, come problemi di sonno, scarsa concentrazione e anedonia che, se trattati con i farmaci ipnotici-sedativi, vengono ulteriormente esasperati; tuttavia l'astinenza da queste sostanze può portare ad ansia ed agitazione (*effetto rebound*). Al contrario, l'ADHD ed altri disordini mentali dell'infanzia e dell'adolescenza che non vengono correttamente trattati possono aumentare il

Corrispondenza: Elisa Mendia. E-mail: elisa.mendia@hotmail.it

rischio di sviluppare problemi di abuso di sostanze nell'età adulta. Se adeguatamente prescritti, gli psicostimolanti come il metilfenidato sono efficaci nel ridurre i sintomi dell'ADHD, ma è anche stato osservato che i pazienti sono più inclini ad un uso improprio del farmaco stimolante rispetto ai soggetti non afflitti da ADHD [3, 4].

L'aumento dell'uso non medico di medicinali si è tradotto in un aumento nella domanda dei farmaci stessi nel mercato illegale, che ha portato a sua volta ad un incremento della produzione e della diffusione di medicinali contraffatti [1, 5]. I dati inerenti all'abuso di medicinali e altre sostanze sono raccolti e pubblicati annualmente nel *World Drug Report* stilato dall'Ufficio delle Nazioni Unite. Nel WDR del 2015 si legge che nel 2013, 246 milioni di persone di età compresa tra i 15 ed i 64 anni hanno dichiarato di aver fatto uso di sostanze illecite, ma di queste solo una persona su sei ha ricevuto cure appropriate per i disturbi conseguentemente manifestati. I dati più significativi e robusti provengono dagli Stati Uniti, in cui secondo il WDR 2015, nel 2014, il NMUPD ha interessato 6,5 milioni di americani, in modo sistematico e così ripartito:

- antidolorifici oppioidi: 4,3 milioni,
- tranquillanti: 1,9 milioni,
- stimolanti: 1,6 milioni,
- sedativi: 330.000 [5].

In Europa secondo l'*European Monitoring Center on Drugs and Drugs addiction* (EM-CDDA), il dato è meno significativo e limitato a certe realtà: ad esempio, nel 2010, l'abuso di oppioidi si riscontrava quasi esclusivamente tra i soggetti tossicodipendenti in trattamento per la disassuefazione ed i medicinali utilizzati a tal scopo erano morfina, metadone, buprenorfina, fentanil e tramadolo [6].

Misuse e diversion

Alcuni medicinali hanno la capacità di indurre uno stato mentale alterato, poiché attivi sul SNC. È spesso proprio questo il motivo che spinge i giovani all'NMUPD, ad esempio attraverso la pratica del doctor shopping o ricorrendo al "dark web".

L'uso non medico di farmaci da prescrizione può configurarsi come *misuse* o *diversion*. Si parla di *drug misuse* quando il medicinale da prescrizione viene assunto senza la prescrizione ed in modo diverso da quello prescritto, a scopi non medici, come ad esempio per divertimento. Nel caso del *diversion drug abuse*, il medicinale viene invece ottenuto attraverso vie illecite o illegali, utilizzando una prescrizione destinata ad un'altra persona, rubando il medicinale o comprandolo attraverso canali non ufficiali.

Sono stati individuati dei gruppi particolarmente vulnerabili all'NMUPD tra cui gli adolescenti e i giovani adulti, le donne aventi circa 35 anni di età, non sposate, con un grado di istruzione medio-bassa e altri disturbi comportamentali, come l'alcolismo, gli anziani e i professionisti della salute, per via dell'immediata disponibilità di farmaci di cui possono disporre [7, 8]. L'adolescenza è uno dei momenti più significativi dello sviluppo umano, poiché durante questa fase si verifica la maturazione biologica, psichica e sociale dell'individuo in preparazione alla vita indipendente. A tutt'oggi son ritenuti adolescenti i ragazzi dai 10-12 anni ai 18-20 anni, mentre si parla di prima età adulta riferendosi agli anni immediatamente successivi, ovvero dai 18 ai 25 [9, 10].

Motivi

Le ragioni che spingono le persone al NMUPD variano a seconda dell'età, del genere e altri fattori. Il motivo principale che accomuna tutte queste categorie nello scegliere i medicinali al posto della "droga da strada" è sicuramente il fatto che i farmaci siano ritenuti più sicuri poiché legalmente venduti e controllati dalle autorità competenti [11, 12]. L'aderenza terapeutica viene quindi a mancare e l'uso arbitrario del medicinale in termini di posologia e via di somministrazione potrebbe determinare l'insorgenza di reazioni avverse meno prevedibili o sconosciute.

L'atteggiamento del NMUPD da parte dei giovani americani è stato oggetto di studio di vari autori ed enti nazionali che hanno svolto numerose analisi sui modi e motivi dell'uso improprio di farmaci, al fine di prevenire e scongiurare questa pratica particolarmente dannosa nelle fasi evolutive.

Nel 2011, il *National Institute on Drugs Abuse* (NIDA) ha prodotto un documento in cui sono raccolti i seguenti 12 motivi maggiormente indicati da adolescenti e giovani adulti per l'uso improprio di farmaci [13]:

- sono facili da reperire, come ad esempio dall'armadio dei medicinali di genitori, parenti o amici, 62%;

- sono reperibili ovunque, 52%;
- non sono droghe illegali, 51%;
- sono facilmente ottenibili tramite prescrizioni effettuate per altre persone, 50%;
- se scoperti, si può obiettare di avere la prescrizione apposita, 49%;
- sono economici, 43%;
- sono più sicuri delle droghe da strada, 35%;
- danno meno effetti indesiderati delle droghe da strada, 32%;
- sono facilmente acquistabili in Internet, 32%;
- possono essere un valido aiuto per lo studio, 25%;
- si prova minor vergogna/imbarazzo nell'usarli e nel dichiarare di farlo, 21%;
- i genitori non si preoccupano significativamente quando un figlio li assume, 21%.

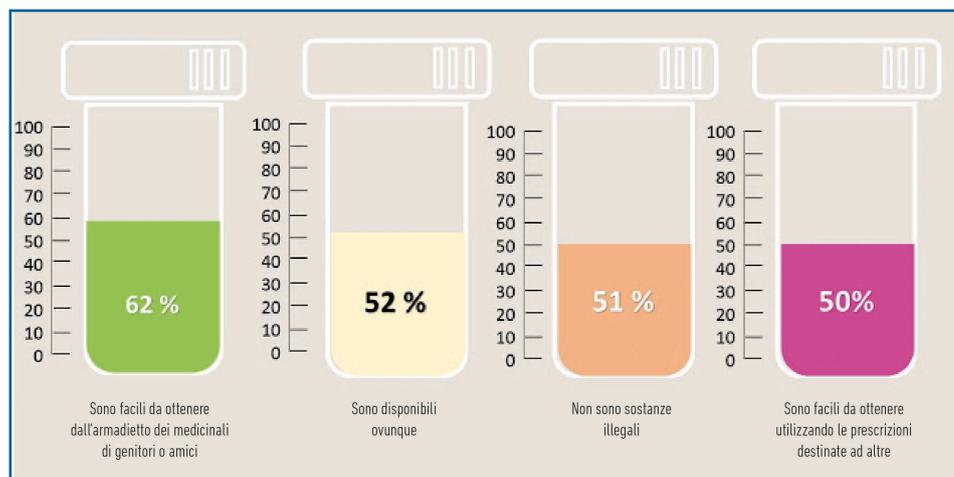
Tra questi, i motivi più frequentemente indicati dai giovani sono rappresentati in **Figura 1**. Nel 2009 McCabe ha svolto uno studio su 12.441 studenti delle scuole superiori pubbliche e private degli Stati Uniti per ricercare le motivazioni per l'uso di farmaci da prescrizione. I motivi indicati dai soggetti intervistati sono stati [14]:

- per rilassarsi o per alleviare la tensione, 56,4%;
- per sentirsi bene o per sballarsi, 53,5%;
- per sperimentare, vedere com'è e cosa si prova (curiosità), 52,4%;
- per alleviare il dolore fisico, 44,8%;
- per divertirsi con gli amici, 29,5%.

La maggior parte degli intervistati ha indicato più motivi contemporaneamente. Non c'erano differenze nei motivi addotti tra ragazzi o ragazze, eccetto che le ragazze hanno aggiunto come motivazione anche "prendere sonno" e "rabbia e frustrazione" (prendere sonno: 31,8% F vs 21,3% M, $p < 0,01$; rabbia e frustrazione: 14,8% F vs 8,1% M, $p < 0,01$) [14].

Drazdowzky nel 2016 ha condotto uno studio sulle motivazioni del NMUPD in soggetti di età compresa tra i 18 ed i 25 anni, attraverso l'analisi di 37 articoli scientifici su questa problematica. Di questi, 35 articoli riguardavano l'uso improprio di stimolanti e i motivi emersi con più frequenza sono stati il miglioramento delle capacità intellettive (*neuro-enhancement*), fisiche, atletiche e sessuali. Gli stimolanti vengono utilizzati anche per ragioni non accademiche, ovvero per sentirsi più sicuri di sé, per "sballarsi" e per perdere peso. I 7 articoli inerenti l'abuso di farmaci oppioidi hanno messo in evidenza i seguenti motivi: sollievo del dolore, miglioramento del sonno, divertimento, sballo, curiosità e relax. I medicinali deprimenti il sistema nervoso centrale (SNC) sono stati analizzati in 5 dei 37 lavori presi in considerazione. Le ragioni per cui essi vengono utilizzati sono lo sballo, il divertimento, per isolarsi e dissociarsi dalle situazioni (*to zone out*), la curiosità, il miglioramento dei risultati scolastici e le ragioni per cui vengono normalmente prescritti, ovvero calmare ansia e agitazione e migliorare il sonno [12]. In un altro studio, Kurtz ha individuato che l'uso di questi farmaci è tipico dei giovani che frequentano locali in cui si suona soprattutto musica elettronica; questi soggetti hanno un'età quasi analoga a quella individuata da Drazdowzky, ovvero 18-29 anni [12, 15].

Figura 1
Motivi più frequentemente
indicati dai giovani.
Modificata da NIDA, 2011
[13].



Modalità

I modi attraverso cui si ottengono i farmaci da prescrizione sono molteplici e sia l'UNO-DC, che il NIDA, che il *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMSHA) hanno focalizzato l'attenzione su adolescenti e giovani adulti. Sono emerse le seguenti modalità di approvvigionamento, rappresentate in **Figura 2** [7, 11, 13, 16]:

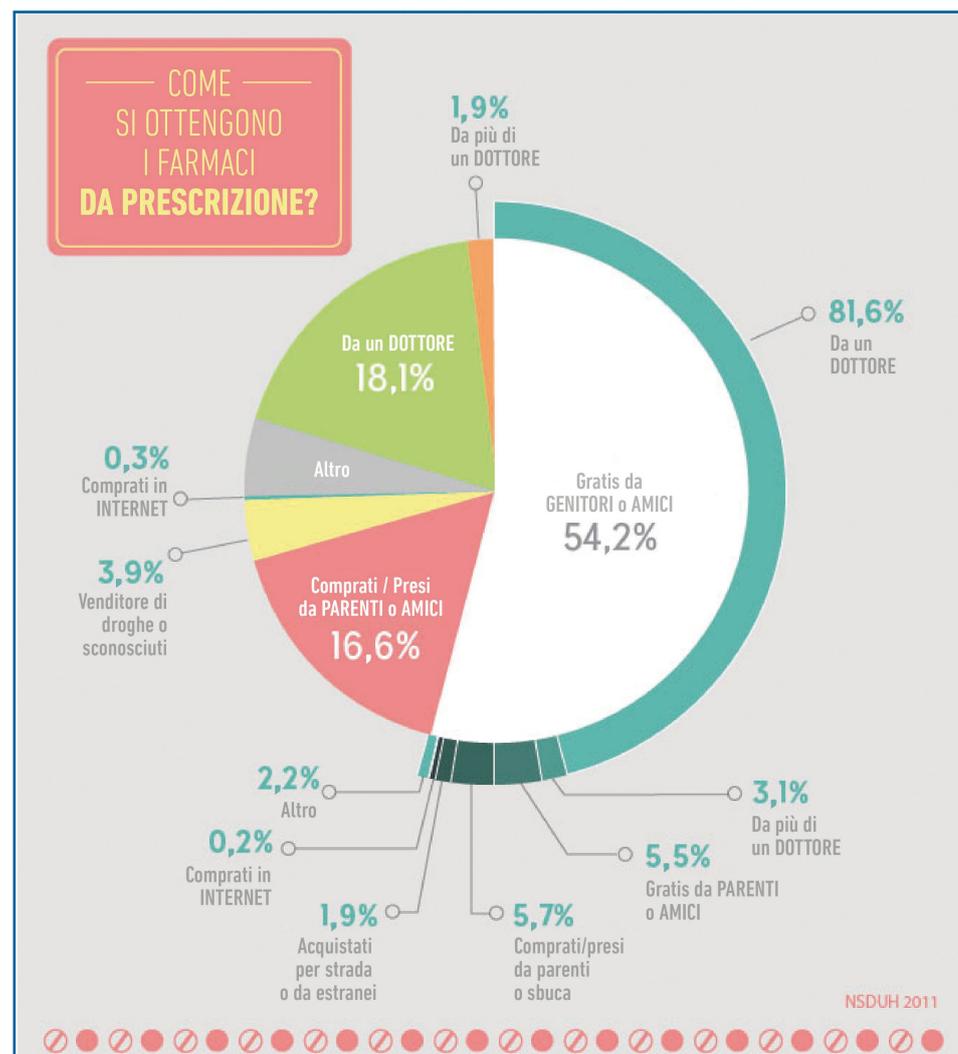
- gratuitamente da parenti o amici, 54,2%;
- con prescrizione da un singolo dottore, 18,1%;
- tramite acquisto da parenti o amici, 16,6%;
- da venditori di droga o estranei, 3,9%;
- con prescrizioni da più dottori, 1,9%;
- tramite Internet, 0,3%.

Il 54,2% che ha dichiarato di ricevere i farmaci da prescrizione gratuitamente da parenti o amici ha altresì rivelato che questi ultimi a loro volta li avevano ottenuti [13]:

- da un solo dottore, 81,6%;
- da altri familiari o amici, non gratuitamente, 5,7%;
- da altri familiari o amici, gratuitamente, 5,5%;
- da più dottori, 3,1%;
- acquistandoli per strada o da sconosciuti, 1,9%;
- tramite Internet, 0,2%;
- in altri modi non meglio specificati, 2,2%.

Uno studio del 2005 condotto da Boyd e colleghi tra le scuole del distretto Sud-Est del Michigan ha evidenziato che su 1.086 studenti intervistati sono specialmente le

Figura 2
Fonti di farmaci da prescrizione. *Modificata da NIDA, 2011 [13].*



ragazze a cedere ad altri i propri farmaci rispetto ai ragazzi (27,5% rispetto 17,4%) e che le ragazze operano la *drug diversion* a favore delle proprie amiche o conoscenti femmine, così come i ragazzi lo fanno a favore di altri ragazzi maschi. Tuttavia il modo più diffuso per ottenere farmaci da prescrizione è quello di riceverli in regalo da persone cui sono stati correttamente prescritti o tramite prestito e condivisione con altri ragazzi, sia che li abbiano ottenuti correttamente che non [17].

Per quanto riguarda internet, hanno un ruolo importante il “Dark Web” ed il “Deep Web” che permettono di navigare e trovare risorse in assoluta privacy, poiché utilizzano un *web proxy*, che si connette usando un indirizzo internet IP non visibile ai più noti motori di ricerca. I siti internet più famosi e relativi al commercio di sostanze illegali sono “Silk Road”, “Black Market Reloaded”, “The Armory” e “The General Store” che possono essere considerati come siti eBay per le sostanze d’abuso. Il nome del sito Silk Road, ovvero la Via della Seta, è un velato riferimento all’oppio che in passato proveniva dall’Asia. Ad oggi conta più di 200.000 utenti e nel biennio 2013-2014 ha fatturato 9,5 milioni di *bitcoins*, che corrispondono a 1,2 miliardi di dollari. Il *bitcoin* è la moneta virtuale che viene utilizzata per effettuare le transazioni on-line, tramite la tecnologia *peer-to-peer* che consente di non essere “tracciabili” dalle autorità centrali. Nel 2014, dopo che l’FBI è riuscito ad introdursi nel sistema e a scoprire dati sensibili, 1 *bitcoin* valeva circa 625\$ [18].

Anche i social network (SN) possono essere utilizzati per l’acquisto di sostanze on-line, tra cui i farmaci. Katsuki e colleghi hanno focalizzato la propria attenzione su Twitter, che conta circa 316 milioni di utenti, un terzo dei quali adolescenti, sebbene non sia il SN più utilizzato dai teen [19].

Twitter è invece molto utilizzato dai soggetti in età adulta e circa il 23% di tutti gli adulti non estranei ai social network ha un account su questa piattaforma digitale. Grazie al largo utilizzo di Twitter è stato possibile attestare l’influenza dei social network sul NMUPD.

L’analisi si è svolta in tre momenti distinti: per prima cosa sono stati individuati i farmaci maggiormente oggetto di abuso da parte di adolescenti e giovani adulti attraverso i dati riportati dal NIDA. Sono stati poi scelte delle parole chiave da utilizzare come filtri nella ricerca, ovvero sia i nomi commerciali dei farmaci (ad esempio: Adderal, Valium, OxyContin), sia quelli dei principi attivi (ad esempio: metilfenidato, alprazolam, ossicodone), sia i nomi utilizzati nello slang (ad esempio: eg, oxy, oxycotton). Questi tre diverse tipologie di filtro sono state utilizzate in altrettante ricerche, ognuna delle quali ha portato a un’ingente raccolta di dati, per un totale di 2.417.622 *tweet* analizzati nelle due settimane comprese tra il 1° ed il 14 aprile 2015.

Dall’unione e dalla codifica dei dati è emerso che l’81,72% dei *tweet* analizzati conteneva i nomi di principi attivi mentre il 12,78% il nome in slang dei farmaci. Di tutti questi, il 75,72% includeva un *hyperlink* che rimandava a market o farmacie on-line per l’acquisto di farmaci e di altre sostanze senza richiedere la prescrizione medica. In base a quanto osservato da Katsuki, nell’adolescenza e nella prima età adulta le comunità virtuali e le relazioni sociali derivanti da esse sono considerate di vitali importanza. In questo scenario, le piattaforme come Twitter possono rappresentare un’efficace strumento per promuovere la sorveglianza inerente a nuovi e vecchi trend nell’abuso di sostanze [19].

Il *doctor shopping* è un altro modo molto utilizzato per ottenere le sostanze d’abuso, tuttavia è difficile fare stime a riguardo poiché tra la moltitudine di persone che ha prescrizioni per farmaci, è praticamente impossibile individuare chi ne fa un uso razionale e chi invece cerchi un uso non medico [20]. I risultati su questa pratica inerente ai farmaci oppioidi sono stati prodotti da McDonald e Carlson, nel documento “*Estimating the Prevalence of Opioid Diversion by Doctor Shoppers in the United States*” del 2013. I due ricercatori hanno analizzato 146,1 milioni di dati registrati sulle prescrizioni per farmaci oppioidi venduti soprattutto dalle farmacie nel 2008. Le prescrizioni, 908.000 per 48,8 milioni di pazienti singoli, hanno riguardato maggiormente buprenorfina, metadone e ossicodone. Attraverso modelli statistici, stratificazioni in gruppi e altri metodi qui non riportati, gli studiosi sono giunti alla conclusione che 135.000 soggetti hanno fatto uso del *doctor shopping* [20].

Fase evolutiva e sviluppo cerebrale

L'abuso di sostanze, tra cui i medicinali, durante l'età evolutiva può minare il delicato processo di sviluppo cerebrale. Il neuro-adattamento prodotto da esposizioni ripetute porta a tolerance e sindrome di astinenza: la dipendenza assume le caratteristiche di malattia mentale

L'NMUPD e in generale l'abuso di sostanze durante l'adolescenza possono produrre importanti alterazioni cerebrali [21]. Come attestato da molti studi inerenti allo sviluppo cerebrale, il cervello di un adolescente è diverso da quello di un adulto, poiché è proprio nella gioventù che si verificano importanti processi di maturazione di alcune strutture del SNC che spiegano molti comportamenti ritenuti irresponsabili e sconsiderati dagli adulti [21-24]. Dalle immagini di risonanza magnetica, raccolte da Giedd e collaboratori *National Institute of Mental Health* (NIMH, Stati Uniti), è stata costruita una mappa del cervello; essa mostra che le prime aree cerebrali a maturare sono quelle per la gestione delle funzioni primarie (sensorimotorie), mentre le aree con funzioni più avanzate (coinvolte nell'orientamento spaziale, nel linguaggio e nel ragionamento) maturano per ultime, tra la tarda adolescenza e la prima età adulta [22, 23]. Tra i 6 ed i 12 anni molti studi hanno documentato una fase di sinaptogenesi, ovvero di creazione di nuove sinapsi e la densità della sostanza grigia è massima tra gli 11 ed i 12 anni. Nella tarda adolescenza si assiste invece allo sfoltimento sinaptico o *synaptic pruning*, ovvero alla riduzione fisiologica del numero delle sinapsi, che si arresta all'inizio dei 20 anni [22, 23, 25]. Come spiegato da Edelman attraverso la teoria *use it or lose it* o darwinismo neurale, rimangono e si strutturano solo quelle connessioni che vengono effettivamente utilizzate; al contrario, le connessioni meno utilizzate, vengono definitivamente eliminate [26, 27]. Le evidenze di questa teoria stanno nel fatto che si assiste ad una demielizzazione, ovvero ad una riduzione della sostanza bianca, che ha inizio e continua nella corteccia prefrontale fino alla terza decade di età e a cui consegue lo sviluppo dell'autocontrollo e della capacità di giudizio per almeno una decade dopo la pubertà, come mostrato in **Figura 3** [21, 23, 27].

La correlazione tra comportamenti a rischio intrapresi nell'adolescenza e disequilibrio tra la parte emozionale e le capacità cognitive può essere quindi imputata a questa "immaturità" delle regioni cerebrali che presiedono al comportamento e alle emozioni, spiegando perché alcuni adolescenti sono particolarmente inclini a incorrere in comportamenti devianti quali l'uso di droghe [21, 24]. Lo sbilanciamento conseguente tra emozioni e capacità esecutive porta alla ricerca di sensazioni forti e atteggiamenti estremi nella pubertà che non vengono controbilanciati dalle strutture inibitorie perché ancora in via di maturazione. Questo configura l'uso compulsivo di sostanze non come una "cattiva scelta" operata volontariamente dall'individuo, ma come una conseguenza inevitabile determinata da cambiamenti cerebrali prodotti dall'uso ripetuto di droghe, come la *tolerance* e la sindrome di astinenza, che nulla hanno a che vedere con la volontà [3, 11, 21, 24]. Il NIDA considera questo neuro-adattamento prodotto dall'abuso come la prova che la dipendenza è una malattia mentale [3, 11].

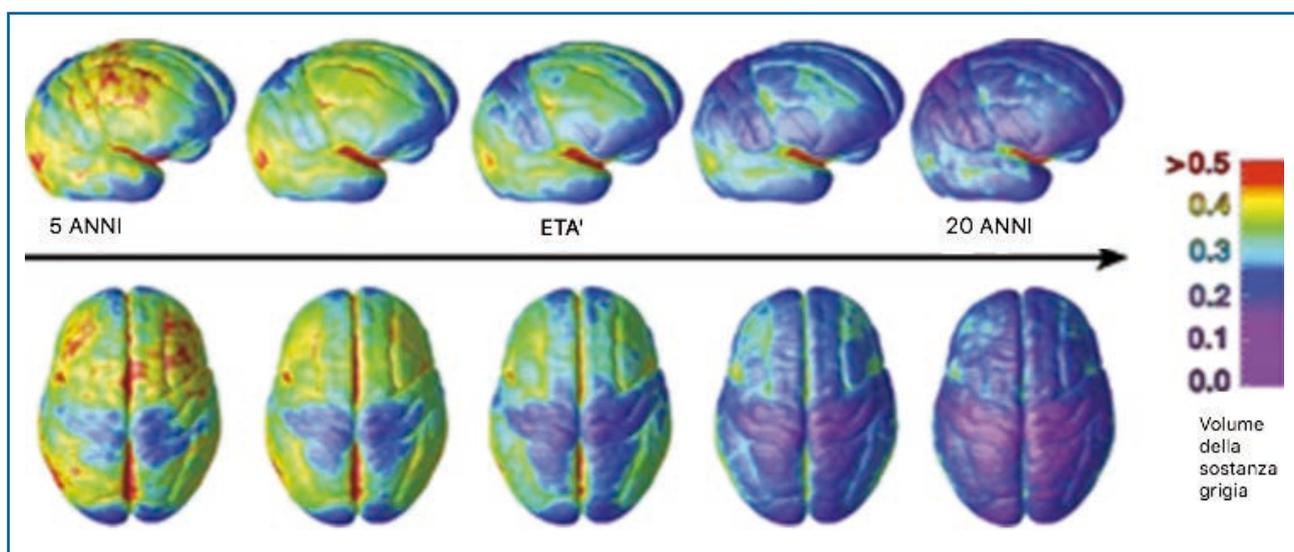


Figura 3 Assottigliamento della corteccia corticale durante l'infanzia e l'adolescenza. *Modificata da Giedd, 2008 [23].*

Classi di farmaci

Tutti i medicinali possono essere oggetto di NMUPD, ma tra i giovani sono particolarmente diffusi i farmaci oppioidi e i cognitive enhancer.

I farmaci da prescrizione di cui si effettua maggiormente un uso improprio sono quelli che agiscono a livello del SNC, in particolare gli oppioidi, gli ipnotici-sedativi e i farmaci stimolanti, ma anche medicinali di automedicazione (OTC, *over the counter medication*) [3, 11]. Nel 2014 negli Stati Uniti, il NSDUH ha pubblicato un documento intitolato “*Behavioral health trend in United States: results from the 2014 National Survey on Drugs Use and Health*” riportante numeri e le età maggiormente coinvolte nell'uso improprio di queste categorie di farmaci da prescrizione, suddivise nei seguenti range: dai 12 ai 17 anni, dai 18 ai 25 anni e dai 26 anni in su [16].

Oppioidi

Gli oppioidi sono la classe di farmaci di cui negli Stati Uniti si abusa maggiormente: nel 2014 il NSDUH ha stimato che 4,4 milioni di persone ne abbiano fatto un uso improprio, indicato con la sigla NMUPO (*non medical use of prescription opioids*). Per dare una realistica dimensione del problema, il *Center of Disease Control and prevention* (CDC) ha asserito che l'NMUPO ogni anno uccide più degli incidenti stradali [28]. Di seguito sono riportati i suddetti numeri per adolescenti e giovani adulti:

- 12-17 anni: nel 2014, 467.000 adolescenti hanno fatto correntemente uso non medico di antidolorifici oppioidi, ovvero l'1,9%. Sono valori più bassi di quelli registrati tra il 2002 ed il 2009, ma simili a quelli riportati nel 2013.
- 18-25 anni: si contano 978.000 giovani, ovvero il 2,8% del totale. Come per la fascia di età precedente, i valori sono più bassi di quelli registrati tra il 2002 ed il 2009, ma simili a quelli riportati nel 2013 [16].

Gli oppioidi sono farmaci generalmente prescritti per il trattamento del dolore da moderato a severo, spesso dovuto a patologie di grave entità, talvolta incurabili come i tumori e per questo sono indicati col termine *pain killer* [11, 29].

Secondo il NIDA, gli oppioidi di cui si abusa maggiormente negli USA sono idrocodone (Vicodin), ossicodone (OxyContin, Percocet), morfina (Kadian, Avinza), codeina e derivati [11]. L'effetto degli oppioidi dipende dal recettore cui si legano, tra i più conosciuti μ , κ e δ . I recettori μ sono i più diffusi e mediano la maggior parte degli effetti farmacologici [29]. L'effetto primario porta a depressione del SNC che si manifesta come analgesia spinale e sovrspinale, inoltre possono verificarsi anche depressione respiratoria ed euforia, Quest'ultimo è probabilmente l'effetto ricercato da chi compie NMUPO, ma non è il solo a manifestarsi dopo l'assunzione [11, 29, 30]. Tutti i farmaci elencati dal NIDA hanno capacità di legarsi a questo recettore; l'assunzione di un oppioide in mancanza di una patologia recante un dolore significativo scatena effetti e sensazioni di piacere paragonabili all'eccitamento durante l'atto sessuale, portando all'uso ripetuto e compulsivo del medicinale. Queste sensazioni sono dovute al rilascio di dopamina nel *nucleus accumbens*, dopo stimolazione dei neuroni dell'area ventrale tegmentale da parte dei neuroni del sistema mesolimbico. Questo sistema dopaminergico è chiamato anche “sistema del piacere” e l'assunzione di oppioidi stimola i cosiddetti circuiti della ricompensa perciò, oltre alla dipendenza, si instaura anche il fenomeno del *craving*, ovvero al desiderio incontrollabile che porta all'assunzione della sostanza, pur conoscendone gli effetti *in toto* [30]. Inoltre, il cervello subisce modifiche a seguito di esposizioni ripetute agli oppioidi, tali per cui necessita della presenza dell'oppioide d'abuso stesso per funzionare correttamente, mentre agisce in maniera scorretta quando si è in assenza della droga stessa [11, 21, 29, 30]. Questo fenomeno, la *tolerance*, è particolarmente dannoso se si verifica durante l'adolescenza, poiché è stato osservato che l'abuso di oppioidi in questa età può portare ad anomalie della corteccia prefrontale in termini di depauperamento di neuroni adrenergici e dopaminergici. La corteccia prefrontale è l'ultima parte del cervello che si sviluppa nel corso dell'adolescenza e un suo mancato accrescimento si traduce pertanto in una incapacità di giudizio e di governare gli impulsi, che portano ad assumere atteggiamenti compulsivi. Le alterazioni cerebrali che portano alla dipendenza sembrano risolversi dopo la disassuefazione da oppioidi, mentre quelle che portano all'*addiction* sono più durature e complesse e sono il motivo principale di ricadute [11, 23, 27, 30].

In Europa i farmaci oppioidi sono oggetto di abuso in proporzione minore rispetto agli Stati Uniti e vengono assunti prevalentemente da soggetti tossicodipendenti in cura

per la disassuefazione, per limitare le crisi di astinenza [6, 16]. Facendo riferimento all'Italia, il Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci del 2015 dell'AIFA mostra che il consumo di farmaci oppioidi è quadruplicato rispetto al 2007 [6]. Nel documento rilasciato dal Policlinico di Verona, intitolato: "Analgesici oppioidi. Uso, abuso e *addiction*. Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso" del 2015 [31], si legge che in Italia: "Il consumo rispetto al 2013 di morfina, idromorfone, ossicodone e codeina in associazione, tramadolo e tapentadolo è aumentato". Tuttavia, come sottolineato nel documento stesso: "I dati commentati da AIFA vanno letti considerando che in Italia il livello di partenza era molto modesto e che nonostante l'incremento, l'uso di oppioidi nel nostro Paese rimane tra i più bassi in Europa". È importante sottolineare che in Italia la prescrizione di farmaci oppioidi avviene difficilmente a causa di perduranti resistenze culturali di pazienti e di medici prescrittori e questo spiega il modesto abuso di farmaci oppioidi [31].

Molte volte l'NMUPD di oppioidi conduce all'abuso di eroina, proprio perché la dipendenza che si viene a creare è così forte che il soggetto è spinto a cercare sostanze diverse, per ottenere l'effetto ricercato [32]. Le esposizioni ripetute all'eroina possono portare alla morte per overdose. Il dato è particolarmente significativo ancora una volta tra i giovani statunitensi: il *National Survey on Drugs Use and Health*, negli anni tra il 2004 ed il 2011, ha raccolto le testimonianze di 223.354 giovani di età compresa tra i 12 ed i 21 anni e ha evidenziato che il picco di inizio dell'uso di eroina avviene tra i 17 e i 18 anni [16]. Quelli che iniziano a fare NMUPO all'età di 10-12 anni mostrano il rischio più alto di ricorrere successivamente all'eroina. Per esempio vi è spesso un passaggio dall'abuso di Oxycontin (ossicodone) all'eroina [33]. Negli Stati Uniti nel 2010 è stata infatti introdotta una nuova formulazione di Oxycontin, con lo scopo di diminuirne l'abuso. Dopo aver notato che la via di assunzione primaria era l'inalazione o l'iniezione endovenosa, previa polverizzazione della compressa, TJ Cicero ha studiato una nuova formulazione che prevedeva una minor quantità di principio attivo e una maggior resistenza alla rottura, di modo da rendere più difficoltoso il *crushing* e quindi anche l'iniezione endovenosa. Lo studio pubblicato nel 2012 dallo stesso Cicero, "Effect of Abuse-deterrent Formulation of OxyContin", ha riportato dati raccolti dal 1° luglio 2009 al 31 marzo 2012. I questionari compilati anonimamente hanno rivelato una diminuzione di utilizzo della nuova formulazione di Oxycontin, passando in 21 mesi dal 35,6% di preferenze per la vecchia formulazione al 12,8% per quella nuova. Contemporaneamente c'è stato però un aumento di richiesta, dal 20,1% al 32,3%, di idrocodone e altre formulazioni di ossicodone, ma anche di fentanyl e idromorfone, medicinali molto potenti. Tra i partecipanti alla *survey* solo il 24% è riuscito a utilizzare la nuova formulazione come la precedente, ovvero polverizzandola e inalandola; il 66% è invece ricorso a un'altra sostanza, molto spesso l'eroina, perché più facile da trovare e da utilizzare. È molto importante sottolineare un'altra triste evidenza: nessun consumatore di Oxycontin ha smesso di abusare di oppioidi dopo l'immissione sul mercato della nuova formulazione, ma ha semplicemente cambiato il proprio *drug of choice* [33].

Ipnótico-sedativi

I farmaci ipnotico-sedativi sono farmaci deprimenti il SNC, in grado di rallentare le normali funzioni cerebrali. Fanno parte di queste classe i barbiturici, le benzodiazepine (BZD) ed i cosiddetti "zeta drugs", quali zolpidem, zopiclone e zaleplon. Vengono prescritti per curare i disturbi della sfera dell'umore, in particolare ansia, depressione maggiore, insonnia ed altre patologie correlate. L'ansia e la depressione sono i due disordini mentali maggiormente diffusi in tutto il mondo; essi interessano circa il 10% della popolazione mondiale e questo numero è in aumento. La WHO stima che dal 1990 al 2013 ci sia stato un incremento del 50% e i soggetti colpiti da depressione e/o ansia siano passati da 416 milioni a 615 milioni [34]. In Italia, secondo lo studio ESEMeD la prevalenza della depressione maggiore e della distimia nell'arco della vita è dell'11,2% (14,9% nelle donne e 7,2% negli uomini) [35].

Secondo il NSDUH nel 2014 erano 1,9 milioni le persone aventi un'età minima di 12 anni che facevano costantemente uso non medico di tranquillanti, circa lo 0,9% della popolazione in questa fascia d'età. Questi valori sono simili a quelli registrati tra

il 2002 ed il 2013. Nello specifico, i dati relativi ad adolescenti e giovani adulti sono i seguenti:

- 12-17 anni: 103.000 adolescenti nel 2014 hanno abusato di questi farmaci, circa lo 0,4% dei soggetti in questa fascia d'età. Il dato è inferiore a quelli registrati dal 2002 al 2008, ma in linea con quello riportato nel 2013. Inoltre, circa 41.000 adolescenti, ovvero lo 0,2%, ha utilizzato barbiturici a scopo ricreativo, un dato simile a quelli registrati tra il 2002 ed il 2014.
- 18-25 anni: 416.000 (1,2%) giovani adulti hanno abusato di questi farmaci. Il valore è pressoché analogo a quello riportato nel 2013. Tra il 2002 ed il 2008 invece le cifre erano inferiori. L'uso di barbiturici a scopo ricreativo ha colpito 56.000 (0,2%) soggetti di età compresa tra i 18 ed i 25 anni, un valore percentuale che si è mostrato simile a quello del 2013 [16].

I medicinali appartenenti a questa classe possono causare sedazione in maniera più meno accentuata. Fino a qualche decennio fa, i barbiturici venivano usati a bassi dosaggi per i loro effetti ansiolitici e, a dosaggi più alti, per indurre il sonno. Dosi eccessive di questi farmaci provocano perdita di coscienza e, spesso, morte a causa della depressione respiratoria che inducono. L'introduzione delle benzodiazepine nel 1961 ha reso disponibile una classe di farmaci ansiolitici più sicuri, in quanto privi di tutti gli effetti deprimenti sul SNC causati dai barbiturici, e che hanno rapidamente sostituito in terapia i vecchi composti ansiolitici e ipnotici [29].

Gli effetti indesiderati delle benzodiazepine consistono in un'accentuazione delle loro proprietà farmacologiche (eccessiva sedazione, astenia, diminuzione delle prestazioni psicomotorie e cognitive, *hangover*, cioè un effetto post-ubriacatura) e in un aumento della tolleranza e della dipendenza fisica, specialmente in individui dipendenti da sostanze d'abuso. Inoltre, la contemporanea assunzione di alcolici o di altri farmaci deprimenti il SNC può essere particolarmente pericolosa [29]. Secondo il NIDA, negli USA i barbiturici maggiormente oggetto di uso non medico sono pentobarbital (Nembutal®) e fenobarbital (Luminal®) e le benzodiazepine sono alprazolam (Xanax®), diazepam (Valium®), lorazepam (Ativan®), triazolam (Halcion®) [11].

L'utilizzo concomitante di benzodiazepine ed oppioidi ha ricevuto molta attenzione da parte di ricercatori e medici a partire dal 1970 [36-38]. Al momento la letteratura suggerisce che l'NMUPD di BZD avvenga soprattutto all'interno dei centri operanti il trattamento per la disassuefazione da oppioidi, indicato dall'acronimo OST (*Opioid Substitution Treatment*). L'EMCDDA ha pubblicato un'analisi dal titolo: "*The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe*" in cui si legge che tali pazienti, spesso in cura con metadone, si iniettano benzodiazepine per via endovenosa per aumentarne gli effetti [39]. Questi soggetti vengono quindi indicati con il termine di *high-risk abuser*, ovvero consumatori di oppioidi ad alto rischio. È giusto sottolineare che la prescrizione di benzodiazepine ai tossicodipendenti è giustificata da legittimi scopi terapeutici, seppur essi siano pazienti ad alto rischio; tuttavia vi sono preoccupazioni sulle conseguenze per la salute associate al loro utilizzo per periodi più lunghi, (ad es. 2-3 settimane), alla poli-assunzione di droghe e all'utilizzo non conforme alle linee guida sulla prescrizione [39, 40].

Anche le persone che soffrono di episodi psicotici o di disturbi dell'umore come ansia e depressione, assumono le benzodiazepine senza parere medico, come sorta di medicinali di automedicazione, per mitigare le varie patologie.

Per quanto riguarda gli effetti, l'EMCDDA rivela che l'uso prolungato di benzodiazepine può portare a sedazione costante, depressione e danni al sistema immunitario. In particolare, Jermaine e colleghi nel 2012 hanno scritto che le benzodiazepine potenziano la depressione respiratoria provocata dagli oppioidi. Questi ultimi si legano ai recettori μ e δ nei centri respiratori midollari, ove però sono anche riccamente presenti i recettori GABA-A delle benzodiazepine: il rispettivo legame recettore-substrato si traduce in un potenziamento della depressione respiratoria [38, 39].

Psicostimolanti

Gli psicostimolanti sono sostanze la cui assunzione comporta conseguenze sul piano comportamentale e percettivo a causa dell'effetto stimolante che esse hanno sul SNC. Il NSDUH stima che nel 2014 fossero 1,6 i milioni di persone di età ≥ 12 anni che

assumevano abitualmente stimolanti, 569.000 dei quali consumavano solo metamfetamina (0,2%). Ciò significa che i 2/3 del totale faceva invece uso non medico di stimolanti con obbligo di prescrizione diversi dalla metamfetamina, ovvero lo 0,6%. Si riportano ancora una volta i dati provenienti dal NSDUH relativi alle fasce di età di interesse:

- 12-17 anni: nel 2014, 169.000 ragazzi di questa età facevano abitualmente uso di stimolanti per uso ricreativo (0,7%), di cui 45.000 assumeva metamfetamina (0,2%). Le stime inerenti all'uso non medico di stimolanti sono risultate più alte di quelle registrate tra il 2008 ed 2013, mentre per la metamfetamina sono rimaste stabili dal 2002 al 2014.
- 18-25 anni: in questa fascia di età sono 406.000 i ragazzi che hanno assunto impropriamente stimolanti per tutto il 2014, compresi circa 86.000 che facevano uso di metamfetamina (0,2%). Tale ultima percentuale è più bassa di quelle registrate tra il 2002 ed il 2006, ma comparabile a quelle registrate tra il 2007 ed il 2013 [16].

Come suggerisce il nome, gli psicostimolanti sono farmaci che migliorano lo stato d'allerta e il tono dell'umore, aumentano l'attenzione e le prestazioni intellettuali [29]. Tutti questi effetti sono indicati con il termine di *neuro enhancement* e i medicinali utilizzati a tale scopo vengono detti *cognitive enhancers* (CE) [41, 42]. In questa classe si annoverano le amfetamine, alcune delle quali, come la metamfetamina e la destramfetamina, entrano nella formulazione di medicinali (Desoxyn e Zenedi) approvati solo negli USA per il trattamento della sindrome di iperattività/deficit di attenzione (ADHD), narcolessia e obesità [43]. In Italia tutte le amfetamine sono sostanze proibite in termini di possesso, commercio e/o vendita ai sensi del DPR 309/90 e l'unica sostanza amfetamino-simile approvata come medicinale per il trattamento dell'ADHD è il metilfenidato (Ritalin), prescrivibile solo dietro attestazione di tale disturbo e dispensabile in farmacia esclusivamente tramite presentazione di Ricetta Ministeriale a Ricalco (RMR) [44]. Gli psicostimolanti usati come CE sono soprattutto metilfenidato e modafinil, sulla cui impropria utilizzazione sono stati svolti molti studi, poiché oggetto di abuso principalmente da parte di giovani studenti di varie età [41, 42, 45]. In Svizzera, Maier e colleghi nel 2013 hanno condotto un'indagine sugli studenti di tre università (Zurigo, Basilea e lo *Swiss Federal Institute of Technology*) [45]. Sono stati contattati 28.118 studenti via mail ed invitati a partecipare a una *survey* on-line. Di questi 6.275 hanno risposto e completato il questionario che è stato poi ritenuto valido per l'analisi. Il 13,8% dei rispondenti ha dichiarato di aver fatto uso almeno una volta di farmaci e di altre sostanze stupefacenti, come l'alcol, con il solo scopo di aumentare le proprie funzioni intellettuali. I farmaci maggiormente utilizzati per il *neuro-enhancement* sono stati: metilfenidato 4,1%, sedativi 2,1% e beta bloccanti 1,2%. L'alcol è stato utilizzato a questo scopo dal 5,6% dei partecipanti, seguito da cannabis 2,5%, amfetamine 0,4% e cocaina 0,2%. Riguardo ai motivi, il 66,2% ha fatto uso di CE per ottenere un miglior apprendimento, il 51,2% per una maggior rilassatezza e miglioramento del sonno, il 39,1% perché diminuiscono il nervosismo, il 34,9% perché può far fronte a situazioni in cui si sente sotto pressione, il 32,2% perché aumentano le *performance* intellettuali e il 20% solo per provare. Questa pratica è prevalente tra i *senior student* che presentano un alto livello di stress e tra studenti con una storia pregressa di uso di sostanze illegali. Oltre all'uso dei *cognitive enhancer*, molti studenti ricorrono in maniera meno frequente ai cosiddetti *soft enhancer*, come caffeina e bibite energetiche, utilizzati quotidianamente per conseguire un potenziamento intellettuale, poiché i farmaci sono talvolta assunti solo durante il mese antecedente alla sessione d'esami [45].

Per quanto riguarda l'Italia, uno studio condotto da Castaldi e collaboratori, nel 2012 dal titolo "*Use of cognitive enhancement medication among Northern Italian University students*" ha valutato l'uso di farmaci per il potenziamento cognitivo tra gli studenti della Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Milano e rappresenta il primo tentativo di creare dati relativi al panorama nazionale [42]. Lo studio, iniziato a marzo 2010, ha indagato 34 studenti del corso di laurea di medicina, 43 di altri corsi di laurea (sempre appartenenti alla Facoltà di Medicina). Dei soggetti studiati, 26 erano uomini (età media: 23,5) e 51 erano donne (età media: 22,6). Lo studio era

basato su un campionamento trasversale (*cross-sectional*) ed ha analizzato i dati ottenuti attraverso un questionario (*paper-and-pencil survey*) contenente 27 domande. La *survey* è stata portata a termine da 77 studenti non ancora laureati. Di questi, il 16% (12 studenti) ha dichiarato di fare uso di CE. Dall'analisi dei motivi è risultato che 9 studenti su 12 assumevano CE per vincere la stanchezza e il sonno, 4 studenti su 12 per migliorare la propria memoria, 3 su 12 per migliorare la propria concentrazione e 2 su 12 per studiare più ore al giorno. Nessuno ha affermato di assumerli per poter studiare più velocemente o per aumentare le proprie performance intellettuali. Quattro studenti dei precedenti 12 hanno dichiarato di aver assunto CE dopo consiglio di uno psicologo, 9 hanno detto di essere ricorsi a queste sostanze solo in situazioni particolari in cui erano richieste memoria e concentrazione maggiore del solito. Riguardo a come si sono procurati i CE, 8 su 12 hanno riportato di averli ottenuti da una farmacia senza prescrizione medica, 2 da una farmacia dopo aver esibito ricetta medica prescritta da uno psicologo, altri 2 attraverso amici, famiglia, coinquilini e 1 di essi in erboristeria. Nessuno è ricorso alla vendita on-line. Tutti gli studenti del terzo anno hanno dichiarato di essere stati avvisati dell'esistenza di questi CE e di come usarli da altri studenti, coinquilini, amici, e familiari (17 su 25), 6 su 25 dallo psicologo, 4 su 25 dal farmacista o da un chimico, 1 da un collega. Tutti gli studenti del secondo anno hanno ammesso di conoscere qualcuno che utilizzava CE [42].

Le conseguenze di un abuso protratto nel tempo di stimolanti sono la dipendenza e la sindrome d'astinenza una volta che si interrompe il consumo, i cui sintomi sono fatica, depressione, incapacità a dormire. Inoltre gli stimolanti aumentano il battito cardiaco e la pressione arteriosa, quindi un uso improprio può alla lunga portare a problemi cardiaci o a episodi di epilessia [11].

Con l'abuso di amfetamine molte aree cerebrali legate alla memoria, alle emozioni e al sistema di gratificazione vengono danneggiate in maniera estesa, soprattutto durante la maturazione cerebrale. Nello specifico, si assiste ad una riduzione del volume della sostanza grigia nelle regioni frontali di chi abusa di amfetamine, tra cui il metilfenidato, in particolare nella regione orbito-frontale e della corteccia frontale mediale, le quali, come già ricordato, sono connesse con le strutture limbiche ed implicate nei processi emotivi, affettivi, nella capacità di prendere decisioni finalizzate ad uno scopo e al comportamento. Sentimenti di ostilità, specialmente di paranoia e paura, ed episodi psicotici sono pertanto frequenti a seguito del ripetuto abuso di stimolanti [24, 46].

Farmaci di automedicazione

Gli OTC sono oggetto di abuso per i principi attivi ad azione psicoattiva in esso contenuti, per la più facile accessibilità con cui possono essere reperiti a fronte di un costo economico. Negli Stati Uniti sono oggetto di abuso soprattutto gli OTC contenenti destrometorfano (DXM) o altri a base di prometazina o codeina. Da alcune testimonianze Internet, sembra che il DXM sia ricercato anche in Italia perché presente in medicinali di automedicazione come Bronchenolo, mentre nessun farmaco a base di codeina in Italia è disponibile senza presentazione di ricetta medica. La pericolosità dell'abuso di OTC sta nel fatto che accanto ai principi attivi ad azione psicoattiva ve ne sono altri, come espettoranti e antistaminici che possono causare effetti indesiderati [3, 11].

Destrometorfano (DXM) Il destrometorfano è utilizzato come prodotto di automedicazione per la cura di raffreddore e delle principali affezioni delle vie respiratorie. È l'isomero destrogiro del levometorfano, un analgesico oppioide, e esplica i propri effetti a livello del centro bulbare della tosse [47-49]. Se il medicinale viene assunto alle dosi prescritte, si può riportare secchezza delle fauci, tachicardia e una ridotta capacità di concentrazione dovuti al moderato effetto anticolinergico del destrometorfano. L'ingestione di un dosaggio maggiore può portare a stati dissociativi simili a quelli osservati nell'intossicazione di fenciclidina e ketamina, come per esempio ipereccitabilità, stati di trance, depersonalizzazione, discinesia, ritardi nella risposta e disordini nel parlato. Nel caso di ingestioni ancora maggiori, sopra i 2 mg/kg, si può incorrere in allucinazioni visive e uditive [49, 50]. È proprio questo secondo effetto farmacologico che viene ricercato da chi abusa di DXM e che ha reso così comune l'uso ricreativo di medicinali che lo contengono. Esso è spesso indicato come "robo-

tripping” o “robo-ing” o “robo-copping” per via del famoso sciroppo per la tosse che lo contiene, il Robitussin (Pfizer, USA). Si specifica che sotto il nome Robitussin sono presenti numerose formulazioni diverse, alcune contenenti anche codeina (si veda oltre), tutte con l’indicazione terapeutica della cura della tosse e del raffreddore (*cough and cold medicine*). Un numero imprecisato di adolescenti statunitensi ed europei si intossica di DXM, utilizzando mega-dosi, 5 o 10 volte maggiori di quelle consentite. Inoltre il 5% dell’etnia europea ha una ridotta capacità di metabolizzare correttamente il farmaco perciò in questi soggetti si raggiungono più velocemente i livelli tossici del DXM [50]. In Italia ha fatto scalpore l’episodio di cronaca avvenuto a Senigallia nel luglio 2013, con protagonisti due compagni di scuola che hanno assunto per circa un paio di settimane con frequenza e in grande quantità il farmaco Aricodil gocce, contenete destrometorfano. Da questa assunzione effettuata non a fini medici è scaturita una violenta aggressione ai danni della ragazza 16enne, da parte dell’amico 20enne il quale, dopo denuncia della giovane e dei medici sull’incongruo livello di DXM presente nel sangue, è stato arrestato [51].

Il DXM è spesso presente nelle specialità in associazione con clorfenamina (Coricidin, USA) ad azione anti istaminica e l’abuso di questa associazione può aumentare il rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica, la quale produce uno spettro di sintomi molto vasti che interessano la sfera cognitiva (mal di testa, agitazione, mania e allucinazioni) il sistema nervoso autonomo e somatico (brividi e sudorazione, tachicardia, tremori e contrazioni muscolari) [3, 11].

Un altro principio attivo che spesso accompagna il DXM negli sciroppi per la tosse è la guaifenesina, un espettorante costituito da glicerolo guaiacolato che provoca forti nausea se assunto ad alti dosi. Per questo i giovani americani preferiscono il Coricidin che contiene DXM ed una dose minore di guaifenesina; in gergo è chiamato “C-C-C” o “triple C”. I sintomi più frequenti dati dall’abuso sono la tachicardia, la sonnolenza, midriasi ipertensione, agitazione, disorientamento [3, 11].

Sciroppo di codeina La codeina rientra in un’altra formulazione di Robitussin che negli Stati Uniti viene consumato sempre più di frequente poiché la prescrizione è facile da ottenere da medici o dalle assicurazioni ed è in questo modo acquistabile a costo zero; inoltre è percepito come più sicuro rispetto alle sostanze illegali e le eventuali conseguenze per chi lo detiene illegalmente non sono molto severe [52]. Lo sciroppo a base di codeina è assunto come tale o diluito. In particolare i giovani sono attratti dal colore viola che si produce mischiandolo con Sprite, ottenendo così il famoso *Purple drunk*. In Italia nessun OTC contiene codeina, per questo motivo secondo varie testate giornalistiche, alcuni giovani si recano nella vicina Svizzera dove lo sciroppo Makatussin a base di codeina viene reperito nelle farmacie senza necessità di ricetta medica [53].

Dimenidrinato La difenidramina salificata con cloro-teofillina è utilizzata come antiemetico, in America nota con il nome di Gravol o Dramamine, in Italia è la nota Xamamina, usata per placare la nausea nei viaggi in auto, in mare o in aereo. Chi ne abusa lo fa per gli effetti di euforia e le allucinazioni da esso prodotte, poiché il dimenidrinato interagisce sia col recettore H1 che con altri recettori del sistema colinergico, serotoninergico, adrenergico e oppioide e quindi ad esempio i pazienti psichiatrici ne abusano per i suoi effetti ansiolitici [54, 55].

Negli ultimi mesi in Italia compaiono numerose testimonianze in Internet riguardanti l’NMUPD di beta-bloccanti. Essi vengono assunti prima di colloqui o esami orali, per mitigare l’agitazione e l’ipersudorazione. Si riportano nel **Box 1** alcuni post tratti dal forum psiconauti.net, di cui si tratterà più ampiamente in seguito.

Situazione in Italia

L’uso non medico di farmaci da prescrizione in Italia è sicuramente un problema di secondaria importanza rispetto alle già note droghe d’abuso.

Anche se ad oggi non sono disponibili dati statistici certi per quantificare il fenomeno, vi sono però molte testimonianze in rete (Internet) dell’uso di determinate categorie di farmaci a scopo ricreativo, soprattutto da parte dei giovani.

La spesa pubblica sanitaria registra un incremento nel consumo di farmaci oppioidi e vi è un rafforzamento delle raccomandazioni da parte delle istituzioni italiane sull’appropriatezza prescrittiva di queste sostanze [56].

Box 1 NMUPD di beta bloccanti da psiconauti.net.**Betabloccanti (atenololo) e colloqui di lavoro (maggio 2017)**

Sapevo che i beta bloccanti fossero prescritti per trattare i sintomi fisici dell'ansia qualora questi fossero molto forti [...]. Avendo per le mani una molecola appartenente ai betabloccanti (pur non essendo quella prescritta specificamente per l'ansia) ho deciso di adoperarla in maniera "smart" per vedere se le mie performance in un colloquio di lavoro migliorassero [...]. La discreta autostima mi permette in genere di affrontare le prove ma spesso il batticuore e la secchezza delle fauci indirizzano parte della concentrazione mentale verso questi fastidiosi sintomi. Dunque assumo la molecola e un'ora e mezza dopo mi presento al colloquio, eseguito da due donne. Sto in campana, sotto adrenalina, il giusto che serve per avere la giusta concentrazione. [...]. Ho condotto il colloquio con il controllo della situazione e commesso pochissimi errori legati all'ansia (parlare troppo, troppo velocemente, dire una cosa che era meglio non dire). Ma come sappiamo i bbloccanti non agiscono sulla psiche. [...]. Sono molto soddisfatto. Penso che queste molecole avrebbero potuto togliermi molta inutile sofferenza all'università.

Betabloccanti (giugno 2016)

U 1: Possono avere un uso non strettamente medico?

Ad esempio prima di un esame orale universitario per tenere sotto controllo il sistema adrenergico.

Penso a fastidiosi sintomi come la scarsa salivazione e l'aumento di frequenza e gittata cardiaca. [...]. Gli ansiolitici calmano ma non permettono di affrontare la prova al 100% delle performance mentali.

U2: Ti do un consiglio, nicotina+beta-bloccanti, ho letto che i beta-bloccanti riducono l'effetto adrenergico della nicotina un po' come la teanina riduce l'effetto 'shaking' della caffeina. Credo sia una buona combo per gli esami o insomma, casi in cui serve calma.

U1: Difficile ricevere la prescrizione per aumentare le performance agli esami o al lavoro o al primo appuntamento con una ragazza, ma forse, e dico forse, un uso intelligente e oculato potrebbe aiutare a migliorare la propria vita. [...]. Mi sono venuti in mente perché ne arrivano a quintali in laboratorio e pensavo di recuperare le confezioni buttate.

U3: Non posso negare, però, che i betabloccanti (che personalmente assumo una tantum per l'insonnia) NON interferiscono con le capacità cognitive. Ma te li sconsiglio vivamente se sei ipoteso e/o bradicardico.

Le preoccupazioni relative al potenziale di abuso di certi medicinali non devono precludere l'utilizzo appropriato per la cura di patologie importanti, tuttavia l'uso di tali farmaci al di fuori della prescrizione medica desta una concreta preoccupazione e la dimensione non trascurabile del fenomeno nel territorio italiano richiede un costante monitoraggio.

La sensazione è quindi che questo fenomeno in Italia esista e che possa aumentare di proporzioni; tuttavia resta "sommerso" a causa dell'assenza di dati statistici pubblicati e dell'abuso predominante di altre sostanze, come marijuana, cocaina, eroina, e altre "droghe sui generis", quali alcol e gioco d'azzardo.

Come suggerito nel documento del Policlinico di Verona, l'atteggiamento riguardo all'abuso di farmaci da prescrizione dovrebbe essere quello di una "sufficiente, ma non allarmante, preoccupazione" [31].

I dati relativi all'Italia sono disponibili nel documento: "ITALY: new developments and trends-2014 National Report (2013 data) to the EMCDDA by the Reitox Italian focal Point" [39]. In esso si legge che in Italia è stata condotta un'analisi su scala nazionale relativa alle nuove tendenze in fatto di droghe in soggetti di età compresa tra i 15 e 64 anni che ha confermato la diminuzione del numero di persone che fa ricorso a sostanze illecite. Tuttavia non si parla di abuso di farmaci da prescrizione, bensì di sostanze stupefacenti, nel senso inteso dalla nostra legislazione, quindi cannabis, cocaina, eroina, allucinogeni e amfetamine (illegali in Italia). Inoltre, se si compara l'uso di droghe in Italia con gli altri Paesi europei si osserva che per il consumo di cannabis l'Italia è al 23° posto, per la cocaina al 18° e al 29° per l'ecstasy [39].

Forum psiconauti

In Italia gli adolescenti non sono immuni al fascino dei *party-drug* e il web offre dati d'analisi interessanti. Dai forum di specifici siti internet, quali www.psiconauti.net e www.erowid.org, emerge che le motivazioni dell'uso di farmaci a scopo non medico sono principalmente la voglia di ricercare lo sballo o di provare nuove esperienze, la curiosità suscitata dai racconti altrui e, a volte, anche la sola possibilità di poterlo fare. Dalle testimonianze si legge che i ragazzi sono ben disponibili a parlare delle proprie esperienze per capire la pericolosità del gesto e prendere delle precauzioni per evitarle,

senza rinunciare all'uso, oppure per il semplice fatto di dividerle coi coetanei. Le esperienze sono raccontate sia se negative che positive e molti utenti riportano indicazioni sulle conseguenze negative cui sono andati incontro. Alcuni sono anche molto informati dal punto di vista chimico e farmacologico (*“la passiflora è un MAO inibitore ed è pericolosissimo assumere farmaci e mischiarli con MAO-I, rischi anche la vita”*) e in materia di pericolosità e dipendenza (*“i miei amici non capiscono la pericolosità degli oppiacei; può essere anche pericoloso: in macchina l'incidente è assicurato; è stata una fortuna che hanno chiamato il 118; te ne ritrovi dipendente che neanche te ne sei accorto”*).

A maggio 2017, su *psiconauti.net* nella sezione *Molecole>Assunzione* sono presenti 82 argomenti diversi, per un totale di 1161 messaggi. Diciassette di questi argomenti riguardano l'abuso di medicinali.

Nella sezione *Molecole>Molecole* sono presenti 129 argomenti, 39 dei quali parlano di farmaci, due dei quali recano lo stesso nome, ma sono scritti in periodi e da persone diverse. Sempre nello stesso sito nella sezione *Psichedelia e altro>Esperienze* sono presenti 308 argomenti trattati per un totale di 2604 messaggi scambiati tra utenti. Tra i vari argomenti, 15 parlano di abuso di farmaci. I titoli sono riportati rispettivamente nelle **Table 1, 2 e 3** con i relativi numeri di accessi.

Tabella 1 Esperienze con medicinali e numeri di accessi, nella sezione “*molecole: assunzione*”.

SEZIONE <i>Molecole>Assunzione</i>	N° di accessi
• Assunzione destrometorfano (DXM)	462
• Assunzione di Xanax	59
• Assunzione nicotina liquida per via cutanea	112
• Utilizzo ricreativo di tapentadolo	133
• Assunzione di noopept	323
• Uso ricreativo delle BNZ	4.014
• Assunzione nasale	146
• Assunzione di modafinil	366
• Mix alcol e dissociativi	351
• Assunzione di antidepressivi	463
• Assunzione di etilfenidato	220
• Oxiracetem e alpha-GPC (alfa- glicerolfosfolina)	114
• Assunzione di aniracetam	150
• Assunzione di Actigrip	845
• Assunzione di codeina	999
• Stack Nootropi	300
• Interazione MDMA e prozac	146

I restanti argomenti trattano l'assunzione di sostanze stupefacenti illegali, di cui molte sono droghe vegetali.

Da una analisi di questi post è stato possibile notare che i motivi principali per cui gli iscritti abusano di medicinali sono i seguenti, non necessariamente in ordine decrescente di rilevanza:

- per una curiosità personale: gli utenti hanno sentito parlare di certe sostanze in rete o dal racconto di amici, reali e virtuali (altri iscritti al forum) e decidono di emularli;
- possibilità di farlo (e quindi, perché non provare?);
- sperimentare, fare ricerca;
- per divertirsi e provare lo sballo, soprattutto sotto forma di allucinazioni;
- restare attivi, concentrati e migliorare la memoria;
- placare la noia o far fronte ad un brutto periodo.

Il tema della ricerca è particolarmente sentito dagli iscritti al forum ed è a questa curiosità che si deve la scelta del termine *psiconauta* per il sito web. Infatti, usando le parole dei ragazzi, nel *topic* “*psiconauta versus assuntore*” nella sezione “*psichedelica e altro>discussioni generali*”, la differenza che incorre tra uno “*psiconauta*” ed un “*assuntore*” sta in alcuni punti principali: “*Lo psiconauta teme la dipendenza*”

Tabella 2 Esperienze con medicinali e numeri di accessi, nella sezione “*molecole: molecole*”.

SEZIONE Molecole>Molecole	N° di accessi
• Purple drunk	11.637
• Scelta nootropo	1.415
• Emulare gli effetti dell'alcol	441
• Etizolam	115
• Stilnox (zolpidem)	679
• Lista di stimolanti legali	307
• Lormetazepam	153
• Acquisto di molecola Research Chemical (RC) non tabellata	398
• Research Chemicals dissociativi	372
• Oppiacei e “voglia di fare”	219
• Fentanyl	437
• Buprenorfina	580
• Anoressizzanti	187
• Benzidamina (2 post diversi con stesso nome, 30/07/2016 e 16/11/2015)	347 e 729
• Scelta di stimolanti	242
• Research Chemicals oppiacei	612
• Luminale	360
• Beta-bloccanti	334
• Etanolo	406
• Dosaggi delle pastiglie	216
• Tipi di diamorfina	516
• Codeina e dipendenza	5.450
• Molecole veterinarie	103
• Tramadolo	204
• Fladrafinil	245
• Research Chemical	774
• Stimolanti e sudorazione	250
• Lidocaina	125
• Etilfenidato	249
• Piracetam	366
• Propofol (Diprivam)	114
• Pompelmo, itraconazolo ed enzima CYP3A4	327
• Crisi serotoninergica destrometorfano (DXM)	104
• Caffaina e pensiero	177
• Neurotrasmettitore e MAO-I	177
• Tolleranza crociata ketamina e oppiacei	105
• Research Chemicals situazione in Europa	846

Tabella 3 Esperienze con medicinali e numeri di accessi, nella sezione “*psichedelia e altro: esperienze*”.

SEZIONE Psichedelia e altro>Esperienze	N° di accessi
• Diazepam	114
• Betabloccanti (atenololo) e colloqui di lavoro	198
• Prima volta di DXM	190
• Sbornia oppiacei: il mare è soave e ovattato	252
• Destrometorfano e pseudoefedrina	168
• Esperienza con morfina	1.460
• Esperienza catastrofica con Dropaxin	407
• Esperienza codeina	1.628
• Come liberarsi del metadone	903
• Oppio	775
• Esperienza strana con benzodiazepine (BZD)	282
• Pseudoefedrina e caffè	221
• Prova DXM	286
• Oppio e MD	1.116
• Clonazepam 2mg	220

e la sua più grande soddisfazione è imparare qualcosa di nuovo; ricerca in modo ossessivo le interazioni e gli effetti avversi; non dedica tutto il suo tempo a sperimentare, perché ha altri interessi (“ha una vita”) e quando lo fa, testa basse dosi. È interessato anche a usi medici e improntato a una valutazione scientifica: per questo è informato sulle combinazioni (“combo”) e mette al centro se stesso, non la sostanza, che percepisce come un mezzo da esplorare e non come una “pillola magica” che risolve tutte le situazioni [...]”. Al contrario, un assuntore è definito come: “[...] Chi abusa di sostanze, di ogni tipo, senza preferenze o limiti (“Che è sta roba? Proviamola!”), senza porsi domande e ne è probabilmente dipendente. Ha molte esperienze che ama raccontare, sui vari effetti; non conosce i termini scientifici (“Steady state, emivita? Parla italiano per favore!”) e la sua più grande paura è di non avere qualcosa per far passare il week-end”.

La categoria dei *Research Chemicals* (conosciuti anche come RC) raggruppa tutte quelle sostanze sintetiche con effetti psicoattivi le cui caratteristiche sono ancora in gran parte ignote. Attraverso la modifica delle strutture chimiche delle principali sostanze illegali, vengono «progettate» dai produttori, detti *designer drugs*, delle nuove sostanze che non rientrano negli elenchi delle sostanze stupefacenti o degli analoghi proibiti e possono quindi essere commercializzate via Internet, specialmente attraverso il *dark web*. Per essere vendute liberamente, le sostanze hanno la specifica indicazione di prodotti puri per ricerca, in quanto sono generalmente venduti sotto forma di polveri e non di capsule o compresse, e di non essere diretti all'uso o al consumo umano. Le sostanze vendute come *Research Chemical* sono spesso derivati della feniletilamina, della triptamina e della benzilpiperazina; in Italia molte sono già presenti nella Tabella I del DPR 309/90 e sue modifiche, ma talune non lo sono ancora e quindi al momento risultano essere perfettamente legali. Alcuni ragazzi iscritti al forum si comportano quindi come *chemical resecher* e adempiono alla missione di psiconauta sperimentando le sostanze e fornendo così le proprie esperienze.

Non è stato possibile determinare con precisione se gli autori dei post fossero adolescenti o adulti: alcuni nickname suggeriscono un'età giovane (es. Chiara97), in altri casi, leggendo il racconto di esperienze personali si evince un'età adulta (es.: “assumo sostanze da 25 anni...”).

La maggior parte, se non tutti, chiede informazioni per poter poi ripetere le stesse esperienze in modo più sicuro, perché già sperimentato, e scrive per condividere la propria esperienza, senza riportare il perché, ma solo gli effetti ottenuti e la soddisfazione provata rispetto alle aspettative. Nel **Box 2** sono riportate alcune testimonianze riprese dal sito internet *psiconauti.net*.

Queste testimonianze sono tutte dimostrazioni di quanto possa essere sottile il confine tra uso e abuso di farmaci da prescrizione. Dall'analisi del già descritto forum, si può concludere che l'abuso di farmaci in Italia è diffuso, specialmente tra i giovani, ma non è indice di un'epidemia in atto. Per motivi culturali e per via di una legislazione diversa che permette di acquistare certi medicinali solo in farmacia, non corriamo gli stessi rischi degli Stati Uniti. Allo stesso tempo non bisogna dimenticare che spesso in Italia sono stati replicati fenomeni di consumo simili a quelli avvenuti prima negli Stati Uniti; le testimonianze provenienti dalla rete sono di fatto la prova che l'NMUPD non deve essere trascurato, anche in senso preventivo, poiché si tratta di farmaci pericolosi che possono provocare danni gravi quando utilizzati al di fuori della prescrizione e del controllo medico.

Box 2 | racconti degli “psiconauti”.

Etizolam (maggio 2017)

Qualcuno di voi ha provato questa benzodiazepina così ricercata sui siti di rc? La cosa bella è che in Italia e Giappone (mi sembra) è legale. [..]. Io personalmente, avendo provato circa la metà delle 26 benzo presenti in Italia, mi sento di metterla nella top 3 delle benzo italiane.

Scelta del nootropo (maggio 2017)

Sono intenzionato ad assumere questi farmaci in quanto a settembre dell'anno prossimo sono intenzionato a ritornare a studiare dopo circa 4 anni di lontananza dagli studi, mi sto preparando per vari test e noto come mi sia difficoltoso avvicinarmi allo studio e sono facilmente distraibile da qualsiasi cosa... ho deciso di tentare questa via almeno agli inizi, però non riesco a capire assolutamente quale possa essere un buon stack per iniziare!

Vedo che i farmaci -racetam vanno per la maggiore, ma quale è più efficace? Piracetam, oxiracetam, aniracetam? La posologia media varia tra i 2.400 e i 4.800 mg, ma è possibile mescolare tutti e tre i farmaci sopraccitati? Inoltre consigliano di assumere integratori di colina, in quanto sinergica con essi.

375mg destrometorfano (DXM) da gocce per tosse (ottobre 2016)

U1: Consigli su come assumerlo? Dosi? Qualcuno lo ha mai provato?

U2: C'è chi lo diluisce...io consiglio di togliere il “contagocce” di plastica e buttare giù il tutto come un cicchetto, dopodiché addentare subito un frutto succoso tipo un'arancia oppure un bel sorso di birra. In quanto ai dosaggi devi tener conto di peso corporeo ed esperienze che hai con le sostanze, in particolare con i dissociativi. [..]. Io consiglio in ogni caso di bere mezza boccetta la prima volta, senza mischiare con altro.

Assunzione Nasale (settembre 2016)

Avrei delle curiosità da togliermi, se qualcuno è disposto ad aiutarmi mi farebbe piacere. [..]. Quando qualcuno assume un semplice oki, lo si fa sciogliere in acqua e poi se lo beve; ma se tu invece di fare questo, te lo sniffi? [..].

Acquistare nootropi in Italia? (agosto 2016)

U1: Ciao a tutti, da un paio d'anni non sento più la caffeina e ho iniziato a cimentarmi nella ricerca di qualcosa di sostitutivo. Qualcuno ha esperienza con questa classe di sostanze?

U2: Io ho provato del modafinil comprato nel darknet e alcune pasticche funzionano, altre invece non fanno effetto. Evidentemente si tratta di merce in qualche modo scadente o parzialmente contraffatta. Adesso ho ordinato la feniletilamina da un negozio UK.

Luminale (luglio 2016)

Utente 1: Dunque ho 2 blisters di luminale da 15g. So che si tratta di barbiturici, non vorrei esagerare [..] una pastiglia la prendo da diversi giorni con una tisana super relax fatta in casa, effetti di entrambe blandi, carini ma insufficienti, con 3 compresse iniziamo a ragionare?

U2: Chiedo al solo titolo informativo: il pheno [fenobarbital N.d.A] è una sostanza d'abuso che i tossicodipendenti reperiscono dove? Strada, mercato nero, medico compiacente?

U3: Per strada mi sembra un po' strano [..] direi più medico compiacente o direttamente in farmacia raccontando qualche balla o con una bella rapina com'era successo col rivotril.

Sniffare Actigrip (gennaio 2016)

U1: QUALCUNO LO HA MAI FATTO?

U2: Spero di no!

U3: Perché farlo?

U1: Sono incuriosito! [..] ero tutto tappato giorni fa e ho trovato l'actigrip in casa e leggendo la composizione ho letto la pseudoefedrina ed infatti chiedevo se qualcuno come me lo ha mai provato a tirare... Io ne sto prendendo 2 paste tritate al giorno e un po' la bottina tipo speed la sento ma molto leggera niente di allucinante! Sarebbe da levare il resto ma non so come fare, sarebbe bello però!

Uso ricreativo delle benzodiazepine (ottobre 2015)

Volevo condividere con voi la mia esperienza con le benzodiazepine, precisamente con gocce di bromazepam. Mi furono prescritte con una facilità allucinante quando avevo circa 16/17 anni. Inutile dire che hanno una presa davvero sconvolgente, te ne ritrovi dipendente che neanche te ne sei accorto [..] Devo dire che è stato bello, era tutto molto ovattato [..] prima di cadere in un piacevolissimo sonno.

Dipendenza da codeina (settembre 2015)

Nella mia compagnia si sta iniziando a fare uso di Codeina (Purple Drank) io sono un po' preoccupato perché credo che i miei amici non comprendano appieno la pericolosità degli oppiacei [...]. I miei amici sono attratti dalla sostanza semplicemente per la facilità di acquisto in farmacia, tutto qui.

Research chemicals (luglio 2015)

Ciao [...] per rispondere alla tua domanda su cosa può spingere una persona a usare una RC ti dico che, per quanto mi riguarda, a parte il fatto che molte sostanze non sono ancora vietate dalla legge, tendo a fidarmi molto di più di una sostanza su cui mi sono riuscito a documentare piuttosto che di una sostanza che mi viene venduta da uno sconosciuto come "presunta md" specie se vogliono rifilarmi paste!

Benzidamina...ne vale la pena? (marzo 2013)

Verso dicembre ho sentito dire che bevendo una lavanda [vaginale, N.d.A.] si sarebbero manifestate allucinazioni e trip interessanti. Detto fatto [...] ho assunto oralmente una bustina e mezzo (per un totale di 750 mg circa) [...]. Per una mezz'ora mi sento come brilla, muovermi è piacevole e tutto scorre fluido [...] poi sono iniziate le allucinazioni [...]. Parlerei degli effetti postumi, che ho trovato abbastanza (molto) spiacevoli. Internamente ero molto felice e serena [...] Fisicamente, invece, ero molto stanca, ho faticato a reggermi in piedi per gran parte dei due giorni successivi, camminavo sbandando. Ma la cosa più brutta è stata non riuscire a parlare per 3 giorni [...] ho avuto davvero paura di esserci rimasta [...].

Bizzarri trip con zolpidem tartrato (Stilnox) (luglio 2012)

*U1: Lo Stilnox lo conosco bene, è un potente ipnotico e sedativo. Si dovrebbe assumere prima di coricarsi e aspettare che faccia effetto per potersi addormentare. Se invece di andare a dormire te ne rimani sveglio ha effetti sorprendenti ma anche assurdi. [...] Io prendevo sempre una due [...] e stando sveglio assistevo a fenomeni assurdi [...] ero in grado di fare cose che da sano non avrei mai fatto, alla pari delle c***** colossali che puoi fare da sbronzo per intenderci. Quindi può essere anche pericoloso. (Per dire, in macchina è un incidente assicurato!)*

*U2: Una volta mi ricordo presi delle compresse e dietro una tazza di infuso di passiflora (era davvero tanta ed io ero un gran c***** perché la passiflora è un MAO-inibitore ed è pericolosissimo assumere farmaci e mischiarli con MAO-I, rischi anche la vita). Ho ricordi offuscati, ricordo solamente che mi sedetti, poi mia madre che urlava e mi prendeva a schiaffi per farmi rinvenire, ero con la saliva alla bocca che mi colava, non capivo un c***** e stavo di un male, è stata una fortuna che non hanno chiamato il 118 [...].*

U3: Ragazzi lo Stilnox lo prescrive il medico per una leggera insonnia. Penso che se gliela girate bene ve lo prescrive tranquillamente per l'insonnia. Lo Stilnox non è un farmaco così pesante [...]. Tanto vale prendersi il Rivotril e lì davvero fai i danni [...]. Ora come ora mi pare tanto stupido prendere gli psicofarmaci, ho il cassetto pieno di codeina e Halcion (che mi hanno prescritto perché lo Stilnox mi rimbalzava dopo poco) però non uso mai queste cose a meno che ho bisogno di riposare sul serio una volta.

Pericolosità delle benzo (maggio 2012)

[...] quel che possono indurti a fare non è da sottovalutare. Circa 5 anni fa [...] ero a casa della mia ragazza e decisi di iniettarmi in ev un po' di Rivotril che di tanto in tanto prendevo quando non avevo più la roba, per far passare il tempo fino all'assunzione successiva. [...] Ad un certo punto ho aperto la boccetta del Rivotril [...] l'ho versato tutto in un bicchiere normale [...] e l'ho ingerito d'un fiato [...] sono tornato circa due ore dopo con due bag di ketamina che non ho idea di dove posso aver preso [...] tornando poi a casa sono andato a prendere la macchina e ho con grande terrore notato che il muso era completamente sfondato [...] in quelle due ore ho levato chissà come a qualcuno due bag di k [...] Posso anche aver messo sotto qualcuno e chissà che altro [...] ma comunque è a me impossibile sapere e ciò è piuttosto inquietante. Non ho più abusato di benzo dopo quella volta.

Bibliografia

- [1] UNODC. World drug report 2010. 2010. https://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf.
- [2] Quello SB, Brady TK, Sonne SC. Mood Disorders and Substance Use Disorder: A Complex Comorbidity. *Sci Pract Perspect.* 2005; 3(1):13-21.
- [3] NIDA. Comorbidity: Addiction and Other Mental Illnesses. 2010. <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/comorbidity-addiction-other-mental-illnesses>.
- [4] Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, et al. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychol Res Behav Manag.* 2014; 7:223-49.
- [5] UNODC. World drug report 2015. 2015. https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.
- [6] EMCDDA. European drug report. 2015; <http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>.

- [7] UNODC. Non medical use of prescription drug. 2011. <https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/nonmedical-use-prescription-drugs.pdf>.
- [8] CeSDA. Genere e uso non medico di farmaci da prescrizione. 2015. <http://www.cesda.net/?p=8787>.
- [9] Maglietta V. Auxologia e fisiologia dell'età evolutiva. Ed. Zanichelli. 1996.
- [10] Treccani 2017. <http://www.treccani.it/enciclopedia/ricerca/adolescenza/Scuola>.
- [11] NIDA. Prescription drugs abuse. 2014. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/prescription-drugs-abuse>.
- [12] Drazdowski TK. A systematic review of the motivations for the non-medical use of prescription drugs in young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 162: 3-25.
- [13] NIDA. Misuse of prescription drugs. 2011. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/prescription-over-counter-medications>.
- [14] McCabe SE, Boyd CJ, Cranford JA, Teter CJ. Motives for Nonmedical Use of Prescription Opioids among High School Seniors in the United States: Self-Treatment and Beyond. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(8): 739-44.
- [15] Kurtz SP, Buttram ME, Surratt HL. Benzodiazepine Dependence among Young Adult Participants in the Club Scene Who Use Drugs. *J Psychoactive Drugs.* 2016; 1-8.
- [16] SAMHSA. Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. 2014. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf>.
- [17] Boyd CJ, McCabe SE, Cranford JA, Young A. Prescription Drug abuse and diversion among adolescents in a Southeast Michigan School District. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(3): 276-81.
- [18] UNODC. World drug report 2014. 2014. https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf.
- [19] Katsuki T, Mackey TK, Cuomo R. Establishing a Link Between Prescription Drug Abuse and Illicit Online Pharmacies: Analysis of Twitter Data. *J Med Internet Res.* 2015; 17(12): e280.
- [20] McDonald DC, Carlson KE. Estimating the prevalence of opioid diversion by "doctor shoppers" in the United States. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69241.
- [21] Patton GC, Viner R. Pubertal transition in health. *Lancet.* 2007; 369(9567): 1130-9.
- [22] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellans FX, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci.* 1999; 2(10): 861-3.
- [23] Giedd JN, Keshavan M, Paus T. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(12): 947-957.
- [24] Bricolo F, Serpelloni G, Gomma M. Elementi di Neuroscienze e Dipendenze, II edizione. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Politiche antidroga. 2010.
- [25] <http://www.neuroscienzedipendenze.it/modules/pubbdetails/652/Elementi+di+Neuroscienze+e+Dipendenze%3Cbr%3E+2%2C2.html>.
- [26] Edelman GM, Gally JA. Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7: 63.
- [27] McDowell JJ. Behavioral and neural Darwinism: selectionist function and mechanism in adaptive behavior dynamics. *Behavioural processes* 2010; 84(1): 358-65.
- [28] CDC. Understanding the epidemic. 2016. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic>.
- [29] Foye WO. Foye's. Principi di chimica farmaceutica. 2014, VII edizione, Piccin-Nuova Libreria.
- [30] Kosten TR, George TP. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Journal List Sci Pract Perspective* 2002; 1(1). Unità operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G.B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Analgesici oppioidi. Uso, abuso e addiction. Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso. 2015. http://www.centrosoranzo.it/pdf/Analgesici_oppioidi_uso_abuso_e_addiction.pdf.
- [31] Cerdá M, Santaella J, Marshall BDL, Kim JH, et al. Nonmedical Prescription Opioid Use in Childhood and Early Adolescence Predicts Transitions to Heroin Use in Young Adulthood: A National Study. *J Pediatr.* 2015; 167(3): 605-12.e1-2.
- [32] Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL. Effect of abuse-deterrent formulation of OxyContin. *N Engl J Med.* 2012; 367(2):187-9.
- [33] WHO. Depression: a global crisis-World Mental Health Day. 2012. http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf.
- [34] Ministero della Salute. In Italia la depressione maggiore e la distimia colpiscono, nell'arco della vita, l'11,2% della popolazione. 2013. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=164&area=Disturbi_psichici.
- [35] Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA.* 2000; 283(13): 1710-4.
- [36] SAMSHA. Results from the 2008-National Survey on Drug Use and Health: National Findings. <http://archive.samhsa.gov/data/NSDUH/2k8nsduh/2k8results.pdf>. Ultimo accesso il 23 gennaio 2017.
- [37] Jermaine JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 125(1-2): 8-18.
- [38] EMCDDA. The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe. 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/benzodiazepines>.
- [39] Unità operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G.B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Benzodiazepine. Uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. 2015. http://www.centrosoranzo.it/pdf/BENZODIAZEPINE_USO_ABUSO_E_DIPENDENZE.pdf.
- [40] Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci.* 2011; 15(1): 28-36.
- [41] Castaldi S, Gelatti U, Orizio G, Hartung U, et al. Use of cognitive enhancement medication among Northern Italian University student. *J Addict Med.* 2012; 6(2): 112-7.
- [42] DEA. Controlled Substance Schedule. 2017 <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/>
- [43] AIFA. Banca Dati Farmaci. 2017. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>. Ultimo accesso il 19 gennaio 2017.
- [44] Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. *PLoS One.* 2013; 8(11): e77967.
- [45] Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, et al. Abuse of Amphetamines and Structural Abnormalities in Brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1141: 195-220.
- [46] Schwartz RH1. Adolescent abuse of dextromethorphan. *Clin Pediatr (Phila).* 2005; 44(7): 565-8.
- [47] Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict Biol.* 2005; 10(4): 325-7.
- [48] Ryan T, Brewer M, Small L. Over-the-counter cough and cold medication use in young children. *Pediatr Nurs.* 2008; 34(2): 174-80, 184.
- [49] Wilson MD, Ferguson RW, Mazer ME, Litoviz TL. Monitoring trends in dextromethorphan abuse using the National Poison Data System: 2000-2010. *Journal. Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49(5): 409-15.
- [50] Redazione AnconaToday. Senigallia: abuso di farmaci e alcool, 20enne sevizia e cerca di uccidere 16enne. 2013. <http://www.anconatoday.it/cronaca/tentato-omicidio-a-ripe-senigallia-11-dicembre-2013.html>.

-
- [51] Elwood WN. Sticky business: patterns of procurement and misuse of prescription cough syrup in Houston. *J Psychoactive Drugs*. 2001; 33(2): 121-33.
- [52] Guerra A. Lo sciroppo per la tosse è uno sballo: caccia alla nuova droga oltre confine. 2015. <http://www.ilgiorno.it/milano/cronaca/purple-drink-droga-1.1601636>.
- [53] Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(1): 61-7.
- [54] CADTH. Abuse and Misuse Potential of Dimenhydrinate: A Review of the Clinical Evidence [Internet]. 2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985532>.
- [55] AIFA. L'uso dei farmaci in Italia-Rapporto OsMed 2015. 2016. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>.

PROFILO CARDIOMETABOLICO IN UNA COORTE LOMBARDA: LO STUDIO PLIC

Cardio-metabolic profile in a cohort from Lombardy region: the PLIC study

Lorenzo Chiodo¹, Manuela Casula¹, Elena Tragni¹, Andrea Baragetti², Danilo Norata², Alberico L Catapano^{1,2,3}, on behalf of PLIC group (vedi Appendice)

1. Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

2. Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI)

3. IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI), Italia

Keywords

Longitudinal study
Cardio-metabolic risk factors
Metabolic syndrome
Intima-media thickness
SCORE risk

Abstract

Objective. Aim of this study was to describe the profile of the cardio-metabolic risk factors in a cohort of adult subjects, with a particular focus on metabolic syndrome (MetS) and its determinants, and the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery as subclinical marker of cardiovascular disease.

Methods. PLIC (studio sulla Progressione delle Lesioni Intimali Carotidee) study is a single-centre, observational, cross-sectional and longitudinal study of subjects enrolled on a voluntary basis in 1998-2000 and followed-up for 11 years on average. These analyses were performed on subjects who completed the four visits scheduled until now. In each visit, data about personal and familial pathological history, lifestyle habits, clinical parameters, drug therapies, and lipid and glycaemic profiles were collected. The prevalence of MetS was defined according to the harmonized definition by IDF, NHLBI, AHA, ATP-III. A B-mode ultrasound of the common carotid was performed to measure the mean IMT and to detect the possible presence of atheromatous lesions. The global cardiovascular risk (GCVR) was also calculated using the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) algorithm.

Results. The sample included 1445 patients, of whom 21.6% suffered from MetS at baseline. This prevalence increased during the study, reaching 25.2% at visit 4. In each visit, the most prevalent determinant was blood pressure higher than the cut-off (95.5% of MetS patients at baseline; 69.3% of the total sample). Prevalence of patients with glucose values higher than the cut-off increased during the study, from 18.8% at baseline to 30.6% at visit 4; the same trend was observed for waist circumference, while the prevalence of determinants related to HDL-c and triglycerides decreased during the visits. At baseline, 72.2% of the sample had IMT values less than 0.9 mm, 5.7% had IMT values between 0.9 and 1.3 mm ("thickening"), and an atheromatous lesion was detected in 22.4% of the sample (as focal plaque and/or IMT values ≥ 1.3 mm). However, only half of the subjects with IMT values < 0.9 mm at visit 1 still had IMT < 0.9 mm at visit 4, while about 40% progressed to plaque. The RCVG (mean \pm SD) in the total sample at baseline was $2.00\% \pm 2.20\%$, increasing in time ($2.53\% \pm 1.90\%$ in visit 4).

Conclusion. These analyses provide a detailed description of the prevalence of cardiovascular risk factors, adding evidence to the epidemiological data published so far. Further investigations are needed to quantify the role of cardio-metabolic risk factors in defining cardiovascular risk and to confirm their usefulness in stratifying patients at intermediate risk, in order to delineate personalized therapeutic strategies.

Introduzione

Negli ultimi decenni, i progressi in campo farmacologico e interventistico, nonché il cambiamento degli stili di vita, hanno determinato una progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare nella popolazione occidentale [1, 2]. Se da un lato la situazione è migliorata per ciò che riguarda il fumo, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, dall'altro si assiste a un incremento dei cosiddetti fattori di "rischio cardiometaboli-

co”, rappresentati da obesità e alterato controllo glicemico, condizioni ritenute strettamente interdipendenti. Ad esse si associa un cluster di fattori di rischio quali la dislipidemia aterogena, l’ipertensione essenziale, l’incremento di alcuni marker d’inflammatione come proteina C-reattiva e citochine pro-infiammatorie, la disfunzione endoteliale e un aumentato rischio trombotico.

Esistono pareri discordanti riguardo l’efficienza del coinvolgimento di tali fattori nel calcolo del rischio cardiovascolare assoluto e il loro contributo aggiuntivo rispetto ai fattori di rischio classici; tuttavia evidenze sperimentali dimostrano come possano guidare, per esempio, la determinazione di un trattamento farmacologico appropriato in soggetti con un quadro clinico poco chiaro o nella ulteriore stratificazione (e prioritizzazione) dei soggetti con un livello di rischio intermedio [3]. È però evidente la loro associazione con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Diversi studi prospettici hanno ad esempio associato la sindrome metabolica (SM) a un aumento della mortalità totale e cardiovascolare [4]. In una metanalisi del 2007 [5] su 37 studi longitudinali, per un totale di 172.573 soggetti, il rischio di morte ed eventi CV nei soggetti con SM rispetto a quelli senza SM era dell’80% più alto.

Negli studi che hanno indagato il ruolo dell’ispessimento della tonaca media-intima (IMT) dell’arteria carotide come marcatore subclinico del rischio di patologie cardiovascolari è stato osservato che la progressione dell’IMT correla in maniera molto stretta con l’aumento dei valori pressori arteriosi, ma anche con altri fattori di rischio quali l’età, il sesso, l’abitudine al fumo, la dislipidemia, il diabete, l’obesità [6]. L’IMT di altri distretti arteriosi, oltre che quello carotideo, ha mostrato ulteriore valore clinico e prognostico per il rischio di aterosclerosi [7]. In particolare l’IMT risulta essere significativamente associato con il rischio d’infarto miocardico acuto, ictus, morte improvvisa o la combinazione di questi. Nello studio *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor* è stato osservato un incremento dell’11% del rischio di infarto del miocardio per ogni aumento di 0,1 mm dell’IMT [8]. Nello studio CHS (*Cardiovascular Health Study*) si è visto che lo spessore dell’IMT a livello della carotide interna rappresenta un fattore predittivo di cardiopatia ischemica o di malattia aterosclerotica in soggetti apparentemente sani con età superiore a 65 anni [9].

In questo contesto è stato disegnato lo studio PLIC (Progressione delle Lesioni Intimali Carotidee), nell’ambito di un progetto collaborativo tra il Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell’Università degli Studi di Milano e il Centro per l’Aterosclerosi dell’ospedale Bassini di Cinisello Balsamo (MI), nato nel 1998 con l’obiettivo originale di valutare trasversalmente e prospetticamente la prevalenza e l’evoluzione del fenomeno aterosclerotico carotideo e la progressione dell’ispessimento della tonaca media-intima in un campione di soggetti adulti della popolazione italiana in funzione della presenza di fattori di rischio cardiovascolari e cardiometabolici e della concomitante presenza o meno di trattamenti farmacologici. Lo studio PLIC ha consentito di raccogliere nel tempo un numero considerevole di dati basali e longitudinali, che possono essere sfruttati per approfondire l’epidemiologia dei fattori di rischio sopra descritti.

Scopo del presente lavoro era di descrivere il profilo dei fattori di rischio classici e di nuovi fattori di rischio cardiometabolico in una sottopopolazione dello studio PLIC comprendente i soggetti che hanno svolto tutte le quattro visite fino ad ora condotte, illustrando i principali risultati ottenuti sia nella fase trasversale che longitudinale, focalizzando in particolare l’attenzione sulla sindrome metabolica e sui suoi determinanti, e sui fattori di rischio cardiovascolare classici, quali pressione arteriosa, livelli lipidici e glicemia.

Metodi

Disegno dello studio

Lo studio PLIC è uno studio osservazionale monocentrico, di coorte prospettico, condotto presso l’ospedale Edoardo Bassini di Cinisello Balsamo (MI). Lo studio è stato svolto in accordo al protocollo, ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki (ultima revisione, ottobre 2008), alle norme di Buona Pratica Clinica (ICH GCP), alle leggi di protezione dei dati (D.L. 196 del 30.06.2003 e successive modifiche ed integrazioni) e alle altre regolamentazioni applicabili.

Popolazione in studio

È stata condotta una campagna di reclutamento tramite i Medici di Medicina Generale (Associazione Medici Nord ed Associazione Medica Ippocrate) e le Farmacie dell'Area (in accordo con l'Ordine dei Farmacisti di Milano e Lodi) per arruolare su base volontaristica soggetti residenti nel bacino di utenza dell'ospedale. I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di soggetti di entrambi i sessi, con età compresa tra 18 e 75 anni, che dessero il loro consenso informato. Sono stati esclusi i soggetti affetti da malattie o condizioni che, a giudizio del Medico, potessero precludere una regolare partecipazione allo studio (quali ad esempio, difficoltà gravi di deambulazione, disturbi psichici, ecc.).

Raccolta dei dati

Sono stati analizzati i dati derivanti dalle seguenti procedure, a cui sono stati sottoposti i soggetti PLIC in 4 visite successive (tra il 1998 e il 2014):

- rilevamento dei dati anagrafici e relativi allo stile di vita (fumo, attività fisica e assunzione di alcolici);
- anamnesi patologica dettagliata riguardante le malattie vascolari (eventi coronarici, cerebrovascolari e vascolari periferici) e la diagnosi di ipertensione o di diabete presenti nella storia clinica del soggetto e dei familiari di primo e secondo grado (eventi cardiovascolari precoci, dislipidemie, ipertensione e diabete);
- anamnesi farmacologica (terapie croniche e farmaci al bisogno) e dietetica;
- misurazione di alcuni parametri vitali e antropometrici, quali la pressione arteriosa brachiale (valutata a riposo in tre misurazioni successive, sul soggetto seduto, con un apparecchio a colonna di mercurio sul braccio destro), la frequenza cardiaca, l'altezza, il peso corporeo;
- esame obiettivo generale di cute, mucose, tiroide, apparati cardiovascolare e respiratorio, addome ed arti inferiori, valutando la presenza dei polsi arteriosi carotidei e tibiali e l'eventuale presenza di arco corneale e di deficit neurologici;
- prelievo di sangue per la determinazione di alcuni parametri biochimici nel plasma, tra cui i livelli di colesterolo totale (CT), colesterolo HDL (c-HDL), trigliceridi (TG) e glucosio; i prelievi venivano effettuati alla mattina a digiuno; il colesterolo LDL (c-LDL) è stato calcolato secondo la formula di Friedewald;
- ecografia B-mode delle carotidi comuni per misurare lo spessore medio del complesso intima-media e per rilevare l'eventuale presenza di lesioni ateromasiche; la valutazione è stata condotta a livello dell'arteria carotide comune (1 cm dall'inizio della sezione del bulbo) al fine di misurare lo spessore medio-intimale carotideo. Il protocollo di analisi ha previsto inoltre l'indagine bilaterale dei tratti più craniali (ovvero sezione del bulbo carotideo, della biforcazione e dei rami interno ed esterno) in proiezione longitudinale e trasversale al fine di valutare la presenza di lesioni aterosclerotiche.

Elaborazione dei dati

Per la determinazione della SM, sono stati applicati i criteri diagnostici derivati dall'armonizzazione effettuata da *International Diabetes Federation* (IDF), *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), *American Heart Association* (AHA), *World Heart Federation* (WHF), *International Atherosclerosis Society* (IAS) e *International Association for the Study of Obesity* (IASO) [10] dei precedenti criteri proposti da IDF [11], *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (ATP-III) [12], NHLBI e AHA [13]. Può essere posta diagnosi di SM quando sono contemporaneamente presenti nell'individuo almeno 3 dei seguenti determinanti con i relativi cut-off:

- pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm/Hg o trattamento antipertensivo;
- circonferenza vita ≥ 102 cm (uomini) o ≥ 88 cm (donne);
- trigliceridi totali ≥ 150 mg/dL o trattamento con fibrati;
- c-HDL < 40 mg/dL (uomini) o < 50 mg/dL (donne);
- glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL o trattamento ipoglicemizzante.

Per quanto riguarda la valutazione dell'IMT misurato, secondo quanto riportato dalle linee guida della *American Society of Echocardiography* (ASE) [14] per la popolazione caucasica europea, si può parlare di ispessimento della tonaca intima-media carotidea

per valori di IMT medio compresi tra 0,9 mm e 1,3 mm nel tratto comune. La presenza di un ispessimento focale e/o valori di IMT medio superiori a 1,3 mm (risoluzione longitudinale, angolo laterale o mediale) lungo tutti i tratti investigati definiscono la presenza di una placca in asse carotideo.

Infine è stato effettuato il calcolo del rischio cardiovascolare globale (RCVG), espresso come probabilità percentuale di incorrere in eventi cardiovascolari fatali nei successivi 10 anni, utilizzando l'algoritmo SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [15] e considerando i coefficienti per i Paesi a basso rischio (tra cui rientra l'Italia). Lo SCORE tiene conto dei seguenti parametri: sesso, età (35-65 anni), fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale. Il dato relativo all'età di soggetti <35 anni o >65 anni è stato "proiettato" al cut off d'età più vicino (35 e 65 anni appunto). Sono stati esclusi dal calcolo dell'RCVG tutti i soggetti in prevenzione secondaria (PS, definita dalla presenza di almeno una patologia cardio-cerebrovascolare o vascolare periferica) e/o diabetici (indicati dalla presenza di una terapia ipoglicemizzante).

Per la definizione degli obiettivi terapeutici relativi ai trattamenti antipertensivi, ipoglicemizzanti e ipolipemizzanti, sono state prese in considerazione le linee guida ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa [16], le linee guida IDF per il trattamento del diabete (2014) [17] e le linee guida ESC/EAS per il trattamento delle dislipidemie [18] rispettivamente. In particolare, secondo quanto riportato dalle linee guida per il trattamento dell'ipertensione, un soggetto è definito a target se presenta valori pressori inferiori a 140/90 mm Hg. Per quanto riguarda il diabete, l'obiettivo è fissato a livelli di glucosio plasmatico a digiuno inferiori a 126 mg/dL. Infine, per il trattamento delle dislipidemie, le linee guida europee indicano obiettivi specifici in funzione della classe di rischio cardiovascolare: per coloro che sono considerati a rischio elevato, il target è raggiunto per valori di c-LDL inferiore a 70 mg/dL; per i soggetti ad alto rischio il target è fissato a valori di c-LDL inferiori a 100 mg/dL; infine, per coloro che sono a moderato/basso rischio, il target è definito da valori di c-LDL inferiori a 115 mg/dL.

Analisi statistica

Sono state condotte analisi di tipo descrittivo, esprimendo le variabili categoriali come frequenze e quelle quantitative come media (\pm DS) o mediana (intervallo interquartile), rispettivamente in caso di variabile quantitativa con distribuzione normale o non normale. Le differenze tra gruppi (sesso, classi d'età, ecc.) sono state analizzate utilizzando il test t di Student o l'analisi della varianza per le variabili continue a distribuzione normale, mentre per le variabili continue a distribuzione non normale o per le variabili categoriali sono stati applicati opportuni test non parametrici.

È stato utilizzato il software IBM SPSS Statistics, v. 22.

Risultati

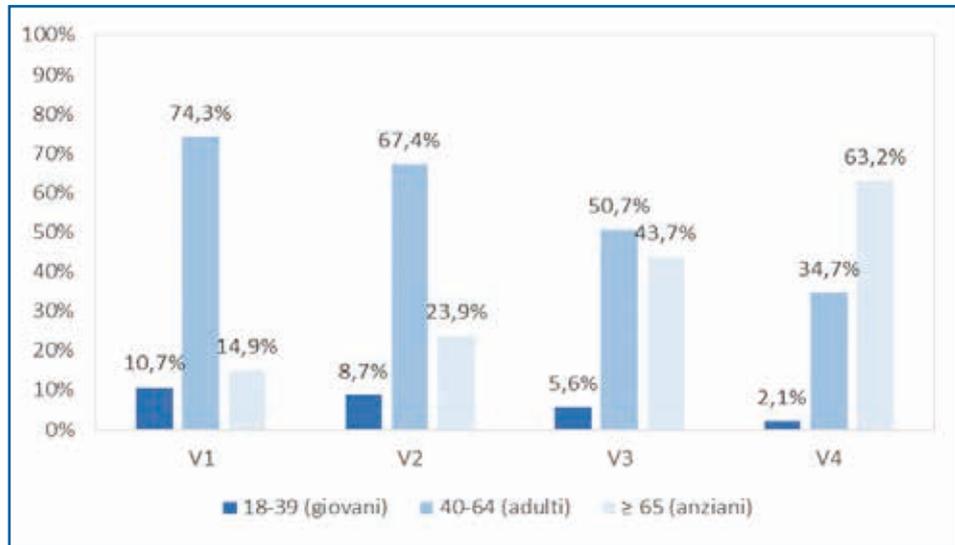
I soggetti che avevano effettuato tutte e quattro le visite previste (in media, $11,2\pm 0,7$ anni complessivi di follow-up; in particolare, la differenza tra la visita 2 e la visita 1 era di $2,1\pm 0,3$ anni, tra la visita 3 e la visita 2 era di $4,0\pm 0,8$ anni, e tra la visita 4 e la visita 3 era di $4,9\pm 0,3$ anni) erano 1445. Il campione era costituito dal 59% di donne; l'età media \pm DS era di $54,6\pm 10,8$ anni in visita 1 (V1), con il 10,7% costituito da giovani (18-39 anni) e il 14,9% da anziani (≥ 65 anni) e di $65,8\pm 10,8$ anni in V4 (2,1% giovani e 63,2% anziani) (**Figura 1**).

Fattori di rischio classici - Valori pressori

Al basale, la pressione arteriosa presentava valori medi di $132,5\pm 17$ mm Hg per la sistolica (PAS) e di $82,7\pm 9,1$ mm Hg per la diastolica (PAD) (**Figura 2**), con una frequenza cardiaca media di $72,3\pm 8,7$. Nelle femmine la PAS/PAD risultava significativamente più bassa ($130,5\pm 17,6/81,6\pm 9,3$ mm Hg F vs $135,4\pm 15,9/84,4\pm 8,6$ mm Hg M; $p < 0,0001$), mentre la frequenza era maggiore ($72,8\pm 8,7$ bpm F vs $71,6\pm 8,6$ bpm M; $p = 0,019$). Il 26,6% dei pazienti assumeva antipertensivi in V1, senza differenze statisticamente significative tra i due sessi e con un notevole incremento con l'età (da 3,2% nei giovani a 48,1% negli anziani; $p < 0,0001$). Tra i pazienti che assumevano antipertensivi in V1, il 71,2% presentava familiarità per ipertensione e la prevalenza

Figura 1

Andamento di soggetti appartenenti alle varie fasce d'età ai diversi tempi dello studio.



era maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (75,5% F vs 64,5% M). Nel corso dello studio si è verificato un aumento della percentuale di soggetti trattati (48,5% in V4; +20,2 punti percentuali F vs +24,3 punti percentuali M) parallelamente a una diminuzione dei valori pressori ($p < 0,0001$). In V1, il 40,9% dei soggetti non trattati con antipertensivi e il 64,2% dei soggetti trattati presentava valori di PAS/PAD al di sopra del target, ma il quadro risultava migliorato in V4, con percentuali rispettivamente del 27,5% e del 38,5%.

Figura 2

Andamento dei valori medi di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), della prevalenza di soggetti trattati con antipertensivi e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

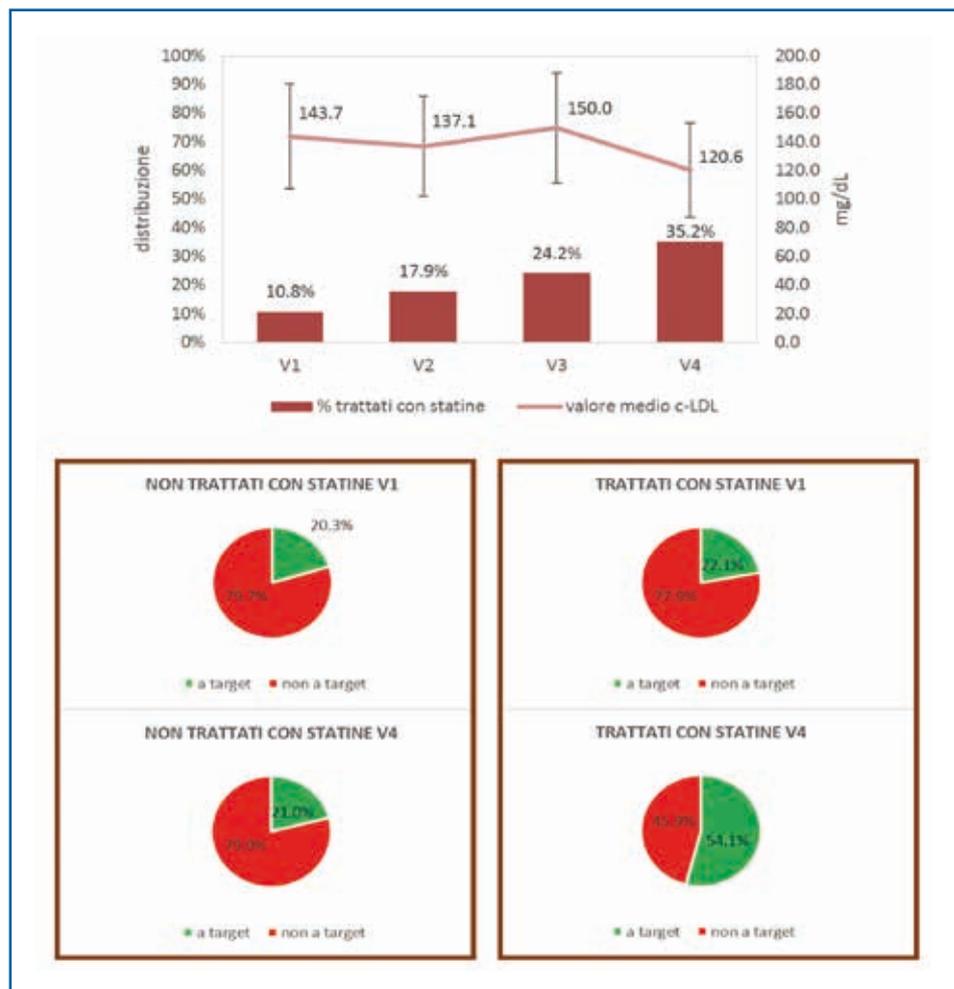


Fattori di rischio classici - Livelli di c-LDL

Il livello medio di c-LDL al basale era di $143,7 \pm 36,5$ mg/dL, con valori comparabili tra i due sessi e con valori più alti all'aumentare dell'età ($131,9 \pm 38$ mg/dL nei giovani vs $147,2 \pm 36,8$ mg/dL negli anziani; $p < 0,0001$) (**Figura 3**). In V1, l'11% del campione era in trattamento con statine, percentuale non statisticamente differente tra uomini e donne ma in crescendo all'aumentare dell'età (da 0,6% nei giovani a 22,7% negli anziani; $p < 0,0001$). Il 73,6% dei soggetti che assumevano statine in V1 presentava familiarità per ipercolesterolemia. La percentuale dei trattati raggiungeva il 35,4% in V4 con un incremento più netto per gli uomini (F +21,8 punti percentuali vs M +28,0 punti percentuali), parallelamente a una riduzione dei livelli medi di c-LDL (in V4 $120,6 \pm 32,74$ mg/dL; $p < 0,0001$). In V1, il 79,7% dei soggetti che non assumevano statine presentava livelli di c-LDL superiori ai rispettivi target, configurandosi come pazienti eleggibili per il trattamento ipolipemizzante. Nel corso delle visite si è osservata una riduzione di questa percentuale, fino al 27,5% in V4. D'altra parte, il 77,9% dei trattati con statine mostra valori di c-LDL non a target, anche in questo caso in riduzione nel tempo (45,9% in V4).

Figura 3

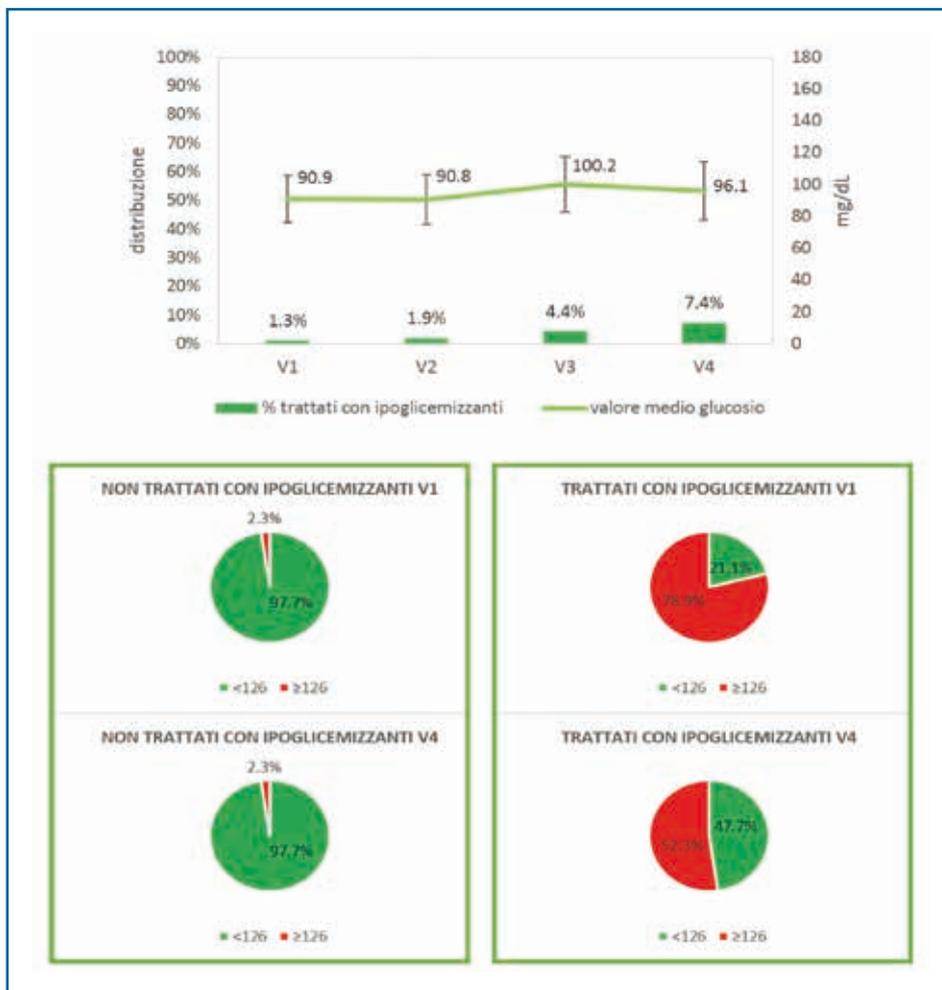
Andamento dei valori medi di colesterolo LDL, della prevalenza di soggetti trattati con statine e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici.



Fattori di rischio classici - Livelli di glucosio

Il valore medio di glucosio a digiuno (**Figura 4**) in V1 era di $90,9 (\pm 14,8)$ mg/dL, con una differenza significativa tra i due sessi ($87,8 \pm 12,8$ mg/dL F vs $95,5 \pm 16,2$ mg/dL M; $p < 0,0001$) e tra classi di età (da $85,7 \pm 11,2$ mg/dL nei giovani a $95,6 \pm 19,2$ mg/dL negli anziani; $p < 0,0001$). In V1, l'1,3% del campione era in trattamento con una terapia antidiabetica, con una prevalenza comparabile tra i due sessi e in aumento al crescere dell'età (1,0% negli adulti e 3,7% negli anziani). Tra questi soggetti, il

Figura 4
 Andamento dei valori medi di colesterolo LDL, della prevalenza di soggetti trattati con statine e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

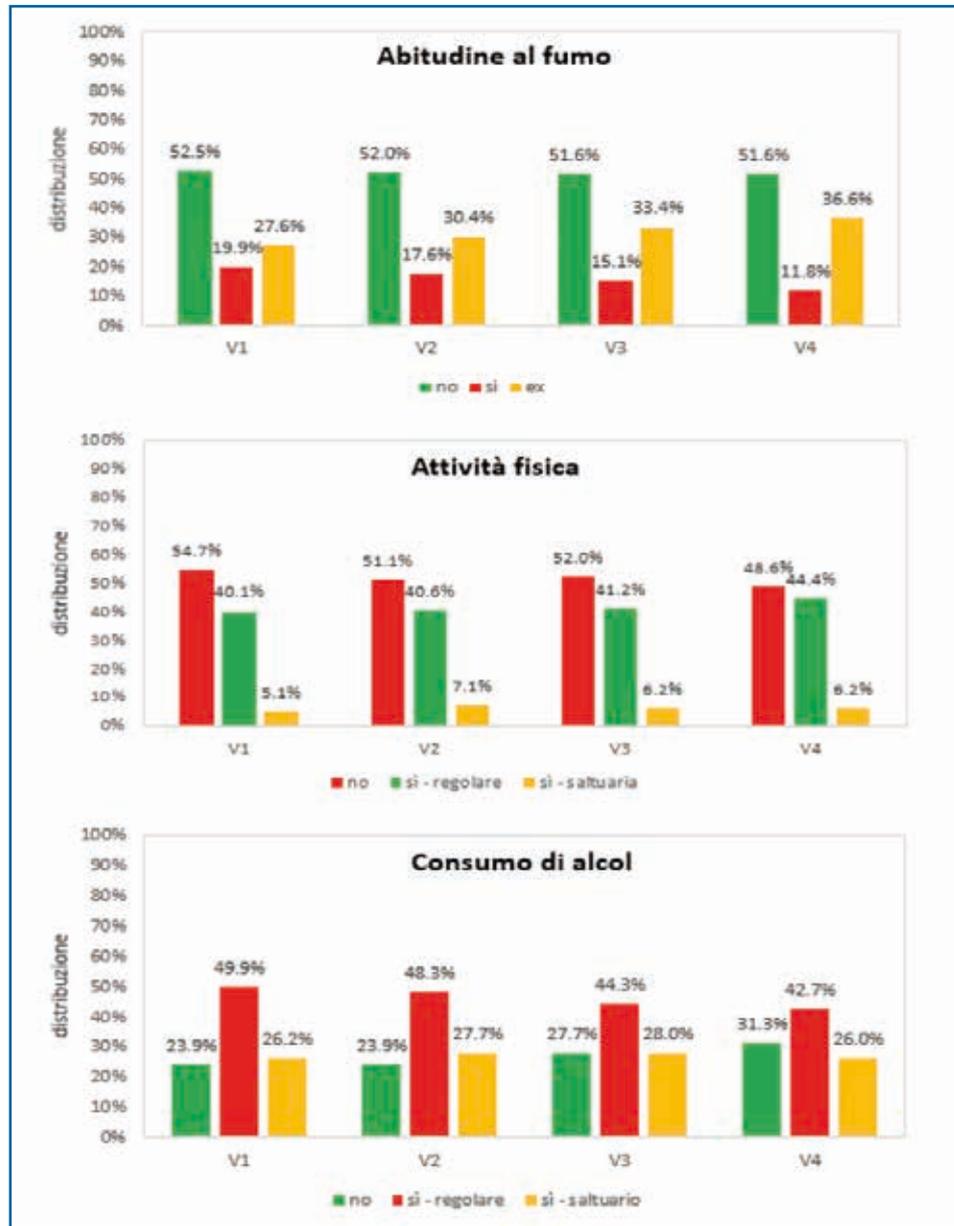


38,9% riportava familiarità per la patologia diabetica. Nel corso dello studio la percentuale di soggetti trattati è aumentata, fino a raggiungere il 7,4% in V4, con un incremento superiore negli uomini (4,5 punti percentuali F vs +8,2 punti percentuali M). Per quanto riguarda il valore medio di glicemia a digiuno, esso rimaneva praticamente identico nelle prime due visite, aumentando in visita 3 per poi ridursi notevolmente nell'ultima visita ($p < 0,0001$), in concomitanza con l'aumentato utilizzo di terapia ipoglicemizzante. Nel complesso, la percentuale di soggetti non trattati con terapia antidiabetica, ma con livelli di glucosio superiori al cut off definito per una diagnosi di DM2 (≥ 126 mg/dL) era del 2,3% in V1 e non mostrava rilevanti variazioni nel tempo. Al contrario, la prevalenza di soggetti trattati, ma con glicemia non controllata, passava dal 78,9% in V1 al 52,3% in V4.

Fattori di rischio classici - Stile di vita

Per quanto riguarda le caratteristiche relative allo stile di vita, in V1 il 52,5% dei soggetti non fumava e il 27,6% era un ex fumatore (**Figura 5**). Tra i fumatori, circa la metà fumava fino a 10 sigarette al giorno, mentre un fumatore su 10 ha riferito di fumare oltre 20 sigarette al giorno. Stratificando per sesso, si osserva una prevalenza maggiore di fumatori tra gli uomini rispetto alle donne (17,0% F vs 24,1% M; $p < 0,0001$). Tale percentuale diminuiva con l'età: dal 25,8% tra i soggetti giovani all'8,8% tra gli anziani. Nel corso delle visite si è osservato una graduale diminuzione dell'abitudine al fumo: tra la prima e l'ultima visita vi è una riduzione di 8 punti percentuali nella prevalenza di fumatori (19,9% in V1 vs 11,8% in V4), con un aumento di 9 punti percentuali nella prevalenza di ex fumatori (27,6% in V1 vs 36,6% in V4; $p < 0,0001$). Tra chi si dichiarava fumatore in V1, il 53,5% rimaneva fumatore fino alla V4, mentre

Figura 5
Andamento temporale dell'abitudine al fumo, dell'attività fisica e del consumo di alcol.



il 46,5% smetteva di fumare nel corso del periodo in studio; tra chi non fumava al basale, solo lo 0,5% è diventato fumatore.

In V1, il 40,1% del campione svolgeva un'attività fisica extra-lavorativa regolare, in particolare il 42,9% delle donne e il 36,1% degli uomini ($p=0,801$). D'altra parte, il 54,7% non svolgeva alcuna attività fisica (il 54,1% tra le donne e il 55,7% tra gli uomini). L'inattività fisica era più frequente tra i soggetti anziani (50,3% nei giovani vs 63,4% negli anziani; $p<0,0001$). Il trend temporale mostra un miglioramento, con una diminuzione della prevalenza di soggetti sedentari a favore di un incremento nell'attività fisica regolare (rispettivamente, un incremento di 5 punti percentuali; $p<0,0001$).

In relazione all'assunzione di alcolici (bicchieri di vino/birra, bicchierini di superalcolici), il 26,3% beveva saltuariamente mentre il 49,7% assumeva bevande alcoliche in modo regolare. L'assunzione regolare di alcolici (intesa come assunzione quotidiana di vino/birra/superalcolici) era nettamente più prevalente tra gli uomini rispetto alle donne (38,5% F vs 65,9% M in visita 1; $p<0,0001$), mentre l'assunzione saltuaria era più prevalente nelle donne (28,1% F vs 23,8% M). Solamente il 10,3% degli uomini

non assumeva alcolici in V1 rispetto al 33,4% delle donne. Il consumo regolare era più frequente tra i soggetti ultrasessantacinquenni (63,4%) rispetto agli adulti (49,4%) e ai giovani (32,9%; $p=0,033$). Nel periodo di studio si osserva una situazione pressoché invariata, se non per un lieve decremento della percentuale di consumatori regolari ($p<0,0001$).

Rischio cardiovascolare globale

Il RCVG \pm DS nel campione totale in V1 era 2,00% \pm 2,20%, con una netta e significativa differenza tra i due generi (1,28% \pm 1,31% F vs 3,06% \pm 2,74% M; $p<0,0001$) e un andamento crescente all'aumentare dell'età (da 0,11% \pm 0,14% nei giovani, a 1,82% \pm 1,92% negli adulti e 4,30% \pm 2,51% negli anziani; $p<0,0001$). Questi valori mostravano un trend temporale di aumento, fino a raggiungere in V4 un RCVG di 2,53% \pm 1,90% (1,83% \pm 1,30% F vs 3,54% \pm 2,15% M; $p<0,0001$) (**Tabella 1**).

La stratificazione per classi di rischio evidenziava in V1 la prevalenza più alta per il gruppo di soggetti con RCVG <1% (40,4%), con differenze significative per il sesso (54,5% F vs 24,5 M; $p<0,0001$), mentre in V4 erano maggiormente rappresentate la classe di soggetti con RCGV tra 1 e 2 (21,8%) e soprattutto quella di soggetti "ad alto rischio" (SCORE >5% e/o DM2 [definito dal trattamento farmacologico] e/o in PS): questa percentuale passava dal 15,2% in V1 al 34,9% in V4, nelle donne dal 8,0% in V1 al 27,2% in V4 e negli uomini dal 25,5% in V1 al 45,9% in V4.

Tabella 1 Distribuzione in classi di rischio cardiovascolare globale nel campione totale.

CLASSI DI RISCHIO	V1		V2		V3		V4	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
<1,0%	584	40,4%	531	36,7%	317	21,9%	232	16,1%
1,0%-1,9%	273	18,9%	303	21,0%	274	19,0%	315	21,8%
2,0%-2,9%	194	13,4%	205	14,2%	173	12,0%	208	14,4%
3,0%-4,9%	175	12,1%	162	11,2%	219	15,2%	186	12,9%
\geq 5,0% e/o DM2 e/o PS	219	15,2%	244	16,9%	462	32,0%	504	34,9%

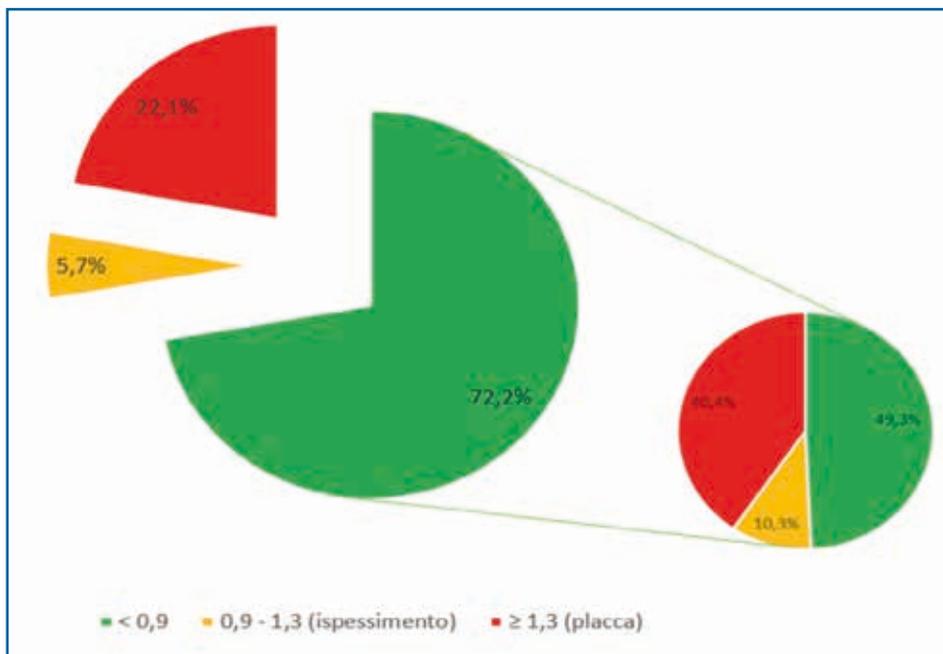
DM2 diabete mellito; PS prevenzione secondaria.

Spessore medio-intimale carotideo

In V1, il 72,2% del campione presentava valori di IMT inferiori a 0,9 mm, il 5,7% valori di IMT compresi tra 0,9 e 1,3 mm (definiti come ispessimento) e nel 22,4% del campione era stata indicata la presenza di lesione ateromatosa (focale e/o per valori di IMT medi superiori a 1,3 mm) (**Figura 6**). Stratificando per genere la prevalenza di soggetti con IMT ispessito era significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne (4,2% F vs 7,8% M; $p<0,0001$) e notevolmente differente per fasce d'età (da 6,0% negli adulti a 8,3% negli anziani; $p<0,0001$). Lo stesso pattern per genere ed età è stato riscontrato per la presenza di una placca ateromasica a livello delle carotidi comuni destre o sinistre o in altri tratti dei tronchi sovraortici (19,9% F vs 25,3% M; $p<0,0001$; da 7,1% nei giovani, a 21,5% negli adulti, a 36,1% negli anziani; $p<0,0001$). In V4, era evidente una riduzione di quasi la metà della percentuale di soggetti con valori di IMT inferiori a 0,9 mm (39,1%) a scapito di un incremento della prevalenza di soggetti con una placca (52,2%), incremento più evidente negli uomini (+35 punti percentuali) rispetto alle donne (+26 punti percentuali). Di tutto il campione studiato, solamente nel 49,3% dei soggetti si rivelavano valori di IMT al di sotto di 0,9 mm in entrambe le visite (V1 e V4), mentre nel 10,3% dei soggetti si osservava una progressione di valori superiori a 0,9 mm (utili per la definizione di ispessimento) e il 40,4% a placca. Inoltre, tra i soggetti con ispessimento in V1, il 78,0% progrediva a placca. Tra gli uomini, un IMT normale in V1 diventava placca nel 47,3% dei casi; tra le donne, questo avveniva nel 36,2% dei casi.

Figura 6

Distribuzione per classi di IMT nel campione totale in V1 e progressione in V4 per la classe di soggetti con valori di IMT inferiori a 0,9 mm.



Fattori di rischio cardiometabolico - Obesità

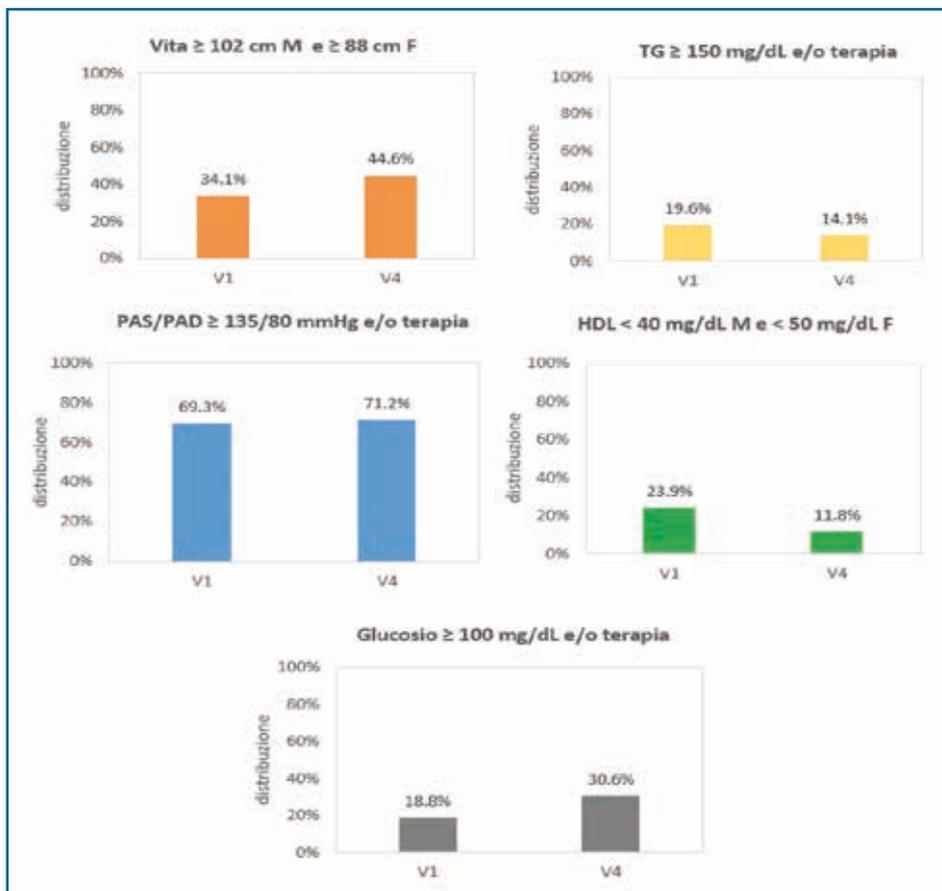
L'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) era $26,5 \pm 4,0$ kg/m² in V1, con un incremento nel tempo fino a $27,1 \pm 4,3$ kg/m² in V4 ($p < 0,0001$). Sulla base dei valori di BMI, il 37,7% del campione era normopeso (BMI $< 25,0$ kg/m²), quasi metà dei soggetti rientrava nella categoria di sovrappeso (BMI $25,0$ - $29,9$ kg/m²) e il 17,6% risultava obeso (BMI $\geq 30,0$ kg/m²). Quest'ultima percentuale era maggiore nelle donne (19,1% F vs 15,6% M; $p = 0,09$) e nei soggetti adulti e anziani (4,5% dei giovani, 18,9% degli adulti e 20,8% degli anziani; $p < 0,0001$). Inoltre era osservabile un incremento della prevalenza dei soggetti obesi nel corso delle visite: si è passati dal 17,6% in V1 al 23,1% in V4, con un aumento più marcato tra le donne (+4,6 punti percentuali M vs +6,0 punti percentuali F).

Basandosi invece sulla circonferenza vita come indicatore di obesità viscerale [19], definizione utilizzata anche come determinante della SM (**Figura 7**), in V1 essa risultava superiore al cut off (M ≥ 102 cm; F ≥ 88 cm) nel 34,1% del campione, con percentuali maggiori tra le donne (40,7% F vs 24,2% M; $p < 0,0001$) e tra gli anziani (9,8% nei giovani vs 43,8% negli anziani; $p < 0,0001$).

Fattori di rischio cardiometabolico - Sindrome metabolica

Analizzando in V1 gli altri determinanti della SM, la percentuale di soggetti con trigliceridi ≥ 150 mg/dL o in trattamento con fibrati era del 19,6%, maggiore tra gli uomini (13,7% F vs 28% M; $p < 0,0001$) e tra ultrasessantacinquenni (da 12,3% nei giovani a 22,7% negli anziani; $p = 0,035$) (**Figura 7**). Il determinante relativo ai valori di pressione arteriosa al di sopra del cut off ($\geq 130/85$ mm Hg e/o assunzione di farmaci antipertensivi) era quello che mostrava la prevalenza più alta (oltre il 60% del campione), anche in questo caso maggiore tra gli uomini (62,7% F vs 78,8% M; $p < 0,0001$) e tra gli anziani (da 36,8% nei giovani a 89,4% negli anziani; $p < 0,0001$). Per il c-HDL (M < 40 mg/dL; F < 50 mg/dL), la prevalenza del relativo determinante interessava il 23,9% del campione, maggiore tra le femmine (25,6% F vs 21,6% M; $p < 0,0001$) e tra i giovani (da 31,6% nei giovani a 20,4% negli anziani; $p = 0,037$). Infine, la prevalenza di soggetti con glicemia ≥ 100 mg/dL e/o assunzione di farmaci ipoglicemizzanti era del 18,8% in V1, maggiori per gli uomini (11,7% F vs 29% M; $p < 0,0001$) e per gli anziani (da 8,4% nei giovani a 28,2% negli anziani; $p < 0,0001$). Nel tempo, si è potuto osservare un aumento consistente della prevalenza dei determinanti relativi alla circonferenza vita (44,6% in V4; +10,5 punti percentuali) e alla

Figura 7
Andamento temporale della prevalenza dei singoli determinanti di sindrome metabolica.



glicemia (30,6% in V4; +11,8 punti percentuali), mentre per il determinante riguardante la pressione arteriosa si è osservato un incremento più contenuto (71,2% in V4; +1,9 punti percentuali), ed è diminuita la prevalenza dei soggetti oltre i cut off per il colesterolo HDL (11,8% in V4; -12,5 punti percentuali) e trigliceridi (14,1% in V4; -5,5 punti percentuali).

Complessivamente, il 22,4% del campione presentava SM nella prima visita. La prevalenza era significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne (20,2% F vs 25,6% M; $p < 0,001$) e interessava il 30,3% dei soggetti nella classe d'età ≥ 65 anni, mentre in quella compresa tra 40 e 64 anni si manifestava nel 22,6% dei casi ($p < 0,0001$). Considerando l'andamento temporale, vi era un consistente aumento nel tempo, arrivando al 25,3% in V4. Questo trend era evidente per entrambi i sessi, anche se più marcato nelle donne (+4,5 punti percentuali F vs +0,5 punti percentuali M), ma scompariva stratificando il campione per fasce di età (-3,2 punti percentuali negli adulti; -1,0 punti percentuali negli anziani). In ogni visita, il parametro che influiva maggiormente nella determinazione della sindrome metabolica era la pressione arteriosa (valori $\geq 130/85$ e/o terapia antipertensiva), presente in oltre il 90% dei soggetti con diagnosi di SM. Tuttavia, in questi soggetti, si è osservato un aumento consistente della prevalenza di valori di glucosio superiori al cut off (fino al 78% dei pazienti con SM in V4); anche la circonferenza vita mostrava un trend simile.

Discussione

La prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari rappresentano uno dei più importanti *challenge*, in termini di salute pubblica, della società attuale a livello mondiale. Oltre alla notevole diffusione di queste malattie nei Paesi industrializzati, con alti tassi di mortalità e morbilità, è evidente un loro allarmante aumento anche nei Paesi in via di sviluppo.

La ricerca ha fornito moltissime indicazioni per mettere a punto strategie di intervento

che coinvolgono modifiche dello stile di vita e terapie farmacologiche. Inoltre l'epidemiologia continua a incrementare il bagaglio di conoscenze riguardo la prevalenza e l'incidenza delle malattie cardiovascolari e dei fattori di rischio ad esse correlate. In aggiunta, il continuo aumento della prevalenza di patologie quali diabete ed obesità, strettamente correlate a condizioni patologiche quali ipertensione e dislipidemie, ha determinato una maggiore attenzione sui cosiddetti fattori di rischio "cardiometabolico", in particolare alterata glicemia a digiuno, sovrappeso/obesità, aumentati valori di pressione arteriosa e di livelli lipidici. Questi fattori possono essere presenti contemporaneamente nell'individuo, contribuendo ad accrescere il rischio CV.

L'obesità è una condizione che sta destando particolare preoccupazione a causa del notevole incremento della sua prevalenza e della sua rilevante associazione con altre patologie, quali il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari. In uno studio effettuato in Scozia [20] su oltre 15.000 individui con un follow-up di circa 20 anni, l'obesità definita da BMI >30 kg/m² era associata a un lieve ma significativo aumento del rischio di ospedalizzazione per cardiopatia ischemica, infarto miocardico, ictus e insufficienza cardiaca rispetto al gruppo di soggetti con BMI normale. In uomini di mezza età l'obesità risultava responsabile di 9 morti cardiovascolari in più e di 36 ricoveri in ospedale in più per ogni 100 soggetti nei successivi 20 anni. Nelle donne questi valori erano rispettivamente 7 e 28. Gli studi di coorte *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) e *Nurses' Health Study* [21], che hanno affiancato alla definizione di obesità tramite BMI quella basata sulla circonferenza vita (≥ 102 cm M e ≥ 88 cm F [22]) hanno evidenziato una stretta correlazione tra valori elevati di BMI e di circonferenza vita e aumento del rischio di patologie coronariche (CHD).

Nella coorte PLIC, la prevalenza di obesità stimata sulla base del BMI (19,1% F e 15,6% M) appare in linea con altri dati italiani: il Progetto CUORE 1998-2002 [23], ad esempio, riporta percentuali di soggetti obesi per BMI del 17,5% tra gli uomini e del 22,0% tra le donne. Negli uomini, anche il dato relativo alla valutazione di obesità addominale tramite circonferenza vita è paragonabile (24,2% PLIC vs 22,5% CUORE), mentre la rilevante differenza nella percentuale tra le donne (40,7% PLIC vs 26,6% CUORE) risente probabilmente della diversa stratificazione nelle decadi di età (equamente rappresentate nel CUORE, mentre nel PLIC oltre il 70% delle donne rientra nella fascia 50-70 anni) e dell'impatto della menopausa sulla variazione della circonferenza vita. Va però sottolineato che lo studio PLIC conferma un dato emerso anche nel follow-up dello studio CUORE e evidenziato da altre rilevazioni epidemiologiche: si verifica nel tempo un incremento della percentuale di soggetti affetti da obesità conclamata. Ciò giustifica le preoccupazioni evidenziate da numerosi studi ed associazioni sanitarie internazionali: la prevalenza di soggetti obesi è raddoppiata tra il 1980 e il 2013 a livello globale, passando dal 5% al 11% per la popolazione maschile e dal 8% al 15% per quella femminile [24]. A tale incremento si accompagna un aumento del numero di soggetti ad alto rischio cardiovascolare, calcolato secondo l'algoritmo SCORE: infatti, nei soggetti PLIC, la percentuale di soggetti ad alto rischio cardiovascolare (SCORE $\geq 5\%$ o DM2 o prevenzione secondaria) era del 20,5% tra i soggetti definiti obesi per BMI (e del 19,7% dei soggetti obesi in base alla circonferenza vita), del 16,9% tra i soggetti in sovrappeso e dell'11,1% tra i soggetti normopeso. Inoltre, l'aumento dei numeri relativi all'obesità ha un ruolo determinante nell'incremento della prevalenza di diabete osservato negli ultimi anni [25]. Nello studio PLIC, la prevalenza di soggetti con valori di glicemia al di sopra di 126 mg/dL e/o in trattamento con farmaci antidiabetici aumenta dal 3,6% in V1 al 9,6% in V4. Inoltre, tra i soggetti in sovrappeso od obesi al basale, rispettivamente il 5,3% e il 17,1% sviluppavano diabete nel corso dello studio, rispetto al 2,2% tra i normopeso. Diverse ricerche hanno evidenziato una stretta correlazione tra queste due patologie [26, 27], dato che circa il 60-90% dei soggetti con la patologia diabetica sono o sono stati obesi [28] e che si osserva un aumento del rischio di diabete pari al 4,5%-9% per ogni kg di peso corporeo in più [29].

L'incremento del rischio cardiovascolare osservato nei soggetti obesi e il fatto che i soggetti diabetici siano considerati già ad alto rischio cardiovascolare ha condotto l'attenzione verso i fattori di rischio cardiometabolico. Nella coorte PLIC, la prevalenza di SM aumenta nel tempo, fino ad interessare circa un quarto del campione. Questo

incremento conferma altre indagini longitudinali, come quella della coorte del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) [30], in cui si è osservato un leggero incremento della prevalenza di SM dal 2003 al 2012. Tale incremento è principalmente dovuto al progressivo invecchiamento del campione. Se infatti si considerano specifiche fasce d'età nella coorte PLIC, si può osservare come, ad esempio, la prevalenza di sindrome metabolica nei soggetti 40-50enni in V1 (fine anni '90) e nei 40-50enni in V4 (oltre 10 anni dopo) diminuisca leggermente, dal 13,0% al 11,8%; lo stesso si osserva tra i 50-60enni in V1 (21,7%) e in V4 (17,2%) e tra i 60-70enni in V1 (27,6%) e in V4 (26,1%). A conferma di ciò, la valutazione più recente del progetto CUORE [31] mostra, dal periodo 1998-2002 al periodo 2008-2012, in due popolazioni con la medesima struttura per età, una diminuzione della prevalenza di 6 punti percentuali negli uomini e di 11 punti percentuali nelle donne, suggerendo che l'aumento della conoscenza di questa condizione e dei suoi determinanti, ma soprattutto una maggiore consapevolezza dei rischi ad essi associati sia tra la comunità medica che tra i pazienti, possa aver contribuito al miglioramento del controllo dei fattori di rischio cardiometabolico e al mantenimento di un corretto stile di vita.

Un'altra correlazione oggetto di particolare interesse negli ultimi anni è quella tra la misura dello spessore della parete intima-media a livello delle arterie carotidi e il rischio cardiovascolare [32]. I risultati provenienti da diversi studi epidemiologici mostrano come l'IMT sia correlato a una estensione del processo di aterosclerosi nelle arterie coronariche [33] e ad altri fattori di rischio cardiovascolare [34, 35]. Recentemente, diversi studi hanno valutato l'associazione tra l'IMT della carotide comune e l'incidenza di eventi cardiovascolari, prendendo in considerazione CHD e ictus. Nello studio *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* circa 1.250 uomini sani tra 43 e 60 anni seguiti per 3 anni, un incremento dell'IMT di 0,1 mm aumentava dell'11% il rischio di infarto acuto del miocardio [36]. Le stesse evidenze si riscontrano nel *Rotterdam Study* [37], su circa 5.850 soggetti di entrambi i sessi, e nello studio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) [38] che ha reclutato quasi 13.000 in prevenzione primaria: in entrambi, un aumento dello spessore della parete media-intima della carotide è risultato fortemente correlato a probabile infarto del miocardio, dopo aggiustamento per età e sesso.

Tutti questi studi confermano inoltre la correlazione tra IMT e fattori di rischio tradizionali, come sesso, età, obesità addominale, ipertensione, diabete, elevati livelli di colesterolo, fumo di sigaretta e stile di vita sedentario. Nello studio italiano *Verona Diabetes Study* (VDS) [39] è stato dimostrato come lo spessore della tonaca media-intima della carotide risulti significativamente aumentato in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, anche dopo aggiustamento per possibili confondenti quali sesso, età, BMI, circonferenza vita, dislipidemia, fumo ed ipertensione. Anche per quanto riguarda lo studio PLIC si osserva una tale evidenza. Infatti, al basale, il 31,6% dei soggetti diabetici presentava un IMT superiore a 1,3 mm o placca, rispetto al 22,0% dei soggetti non diabetici. Lo stesso si osservava per i soggetti affetti da sindrome metabolica (25,9% vs 21,0%) e per i pazienti ipertesi (30,4% vs 19,1%).

Le evidenze concordano nel sostenere che un aumentato IMT possa costituire un valido predittore di complicanze di tipo coronarico e cerebrovascolare. Va tuttavia considerato che l'associazione non è lineare, bensì si osserva una maggior pendenza della curva di rischio a valori di IMT più bassi. Inoltre, studi ancor più recenti hanno mostrato risultati contrastanti in merito al valore della valutazione seriale dell'IMT carotideo; infatti se da una parte valutare il tratto a più rapida progressione permette una migliore riclassificazione del rischio cardiovascolare individuale [40], ampie metanalisi hanno rivalutato negativamente il valore prognostico della progressione nel tempo dell'IMT in funzione dei fattori di rischio classici [41]. Pertanto, dalle evidenze emerse da questi studi, le attuali linee guida europee [42] sostengono che la valutazione dell'IMT vada integrata con l'indagine e definizione della placca aterosclerotica, comunemente riconosciuta per valori superiori a 1,3 mm (valutazione ecografica in proiezione longitudinale), al fine di aumentare la sensibilità e nella definizione di danno d'organo extra-cardiaco. Questo potrebbe aiutare ad individuare, tra soggetti valutati dagli algoritmi tradizionali come a rischio cardiovascolare medio-basso, delle priorità di intervento. Una valutazione simile nella coorte PLIC identifica un sottocampione di soggetti con

ispessimento focale e/o valori di IMT medio superiori a 1,3 mm: di questi, oltre la metà non risulterebbe ad alto rischio (SCORE inferiore a 5, assenza di DM2 o storia di eventi cardiovascolari). Ciò significa che una percentuale rilevante dei soggetti non ad alto rischio (1 su 5 in V1 e 2 su 5 in V4) meriterebbe un attento monitoraggio e dovrebbe essere considerata la necessità di un approccio farmacologico.

I risultati presentati vanno considerati nel contesto di alcune possibili limitazioni. Anzitutto, sebbene il protocollo prevedesse di arruolare una coorte non selezionata per patologia, il *setting* (Centro per l'Aterosclerosi specializzato nella gestione di pazienti affetti da dislipidemie) ha probabilmente portato a un parziale *bias* di selezione, in quanto i Medici tendevano ad indirizzare al Centro per lo più pazienti con dislipidemie o alterati livelli lipidici. Inoltre, la perdita di soggetti al follow-up (circa il 30%), caratteristica dei disegni longitudinali, ha reso difficoltoso il recupero delle informazioni per alcuni soggetti. D'altra parte, la validità dei risultati è supportata dalla standardizzazione delle procedure, sia per la raccolta dei dati che per la loro processazione, grazie al training iniziale degli operatori e a un coordinamento esterno indipendente. Infine, ulteriori informazioni potranno derivare dall'utilizzo dei campioni biologici conservati dei soggetti PLIC, che consentiranno eventuali valutazioni, di tipo clinico, biochimico, strumentale o genetico, anche in seguito all'emergere di nuovi marker o fattori di rischio.

In conclusione, la presente analisi dallo studio PLIC offre una descrizione dettagliata della prevalenza di fattori di rischio classici e di fattori di rischio cardiometabolico emergenti, aggiungendosi alle evidenze epidemiologiche finora pubblicate. Sono necessarie ulteriori indagini per quantificare il ruolo di questi ultimi nel definire il rischio cardiovascolare e per confermarne l'utilità nella stratificazione dei pazienti a rischio intermedio, nell'ottica di delineare strategie terapeutiche personalizzate.

Bibliografia

- [1] Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004; 109(9): 1101-1107.
- [2] Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007; 297(17): 1892-1900.
- [3] Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl. 1): III15-9.
- [4] Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004; 110(10): 1251-1257.
- [5] Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(4): 403-414.
- [6] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. *Ann Intern Med*. 1998; 128(4): 262-269.
- [7] Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106(16): 2055-2060.
- [8] Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*. 1991; 229(3): 225-231.
- [9] Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997; 337(8): 516-522.
- [10] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-1645.
- [11] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-480.
- [12] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110(2): 227-239.
- [13] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735-2752.
- [14] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2): 93-111.
- [15] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24(11): 987-1003.
- [16] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). *Eur Heart J*. 2013; 34(28): 2159-2219.

- [17] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104(1): 1-52.
- [18] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999-3058.
- [19] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-3421.
- [20] Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15,000 middle aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* 2006; 27(1): 96-106.
- [21] Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract.* 2010; 4(3): e171-e181.
- [22] World Health Organisation, author. Controlling the global obesity epidemic. 2003. <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
- [23] Giampaoli S, Vanuzzo D. Il Progetto CUORE - Studi Longitudinali. *Ital Heart J.* 2004; 5 (Suppl. 3): 94S-101S.
- [24] World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases, 2014.
- [25] Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001; 161(13): 1581-1586.
- [26] Barrett-Connor E. Epidemiology, obesity, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev.* 1989; 11: 172-181.
- [27] Golay A, Guillet-Dauphiné N, Fendel A, et al. The insulin-sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11 (Suppl. 1): S63-67.
- [28] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005; 365(9467): 1333-1346.
- [29] Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(3): 214-222.
- [30] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014; 311(8): 806-814.
- [31] Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(Suppl. 2): 9-37.
- [32] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115(4): 459-467.
- [33] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6): 1399-1406.
- [34] Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990; 81(1): 33-40.
- [35] Norata G.D, Raselli S, Grigore L, et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima-media thickness of the common carotid artery. *Stroke.* 2007; 38(10): 2844-2846.
- [36] Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993; 87(Suppl. 3): 1156-1165.
- [37] Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2002; 23(12): 934-940.
- [38] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(5): 478-487.
- [39] Bonora E, Tessari R, Micciolo R. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 627-631.
- [40] Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(16): 1489-1499.
- [41] Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012; 379(9831): 2053-2062.
- [42] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016; 252: 207-274.

APPENDICE

PLIC GROUP

Andrea Baragetti², Manuela Casula¹, Alberico L. Catapano^{1, 2, 3}, Lorenzo Chiodo¹, Katia Garlaschelli², Liliana Grigore², Elena Loggia¹, Danilo Norata², Fabio Pellegatta², Laura Redaelli², Cristina Tidone², Alessia Tincani², Elena Tragni¹, Clara Visinoni², MMG area Milano Nord (vedi elenco sottostante)

1. Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, via Balzaretti 9, 20133 Milano, Italia.
2. Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Via Gorki 50, Cinisello Balsamo (MI), Italia.
3. IRCCS MultiMedica, via Milanese 300, 20099 Sesto S. Giovanni (MI), Italia.

Accardo Francesca	Bordoni Paolo	Ciminaghi Renata
Acquati Piergiorgio	Borghetti Fausta	Cipriano Vittorio
Agostoni Roberto	Boria Paola	Clesi Ada
Albanese Luca	Bova Vincenzo	Codazzi Franco
Albini Fabio	Brambilla Antonio	Codazzi Patrizia
Ali Domenico Corrado	Brambilla Donatella	Colajanni Roberto
Andolfo Salvatore	Brambilla Luciano	Collini Pietro Antonio
Andreini Giancarlo	Brambilla Maurizio	Colombo Alessandro
Andreoli Mauro	Brambilla Walter	Colombo Marinella
Angioni Laura	Brignone Claudio	Colombo Nadia
Antonacci Remigio	Brivio Luigi	Colombo Pietro Paolo
Appiani Gianluca	Bruckmajer Daniel	Combinì Pierluigi
Armenio Pietro	Brundusino Giuseppe	Conconi Giorgio
Arrighi Mario	Bruognolo Luca	Corti Fiorenzo
Aversa Luigi	Brutto Maria	Cossutta Elisabetta
Avoledo Vanna	Busnelli Mauro	Cotti Roberto
Badaoui Mohammad	Buzzi Laura	Crimella Adriano
Baldicchi Lorella	Cadozzi Patrizia	Crippa Marco
Balestrini Giorgio	Caleffi Giuliano	Crippa Massimo
Ballabio Luigi	Calienno Sergio	Cumetti Claudio Mari
Ballarati Fernando	Camporeale Laura	Curto Andrea
Bampa Adriano	Canistrà Giuseppe	Cusimano Maria Luisa
Barbanotti Gianluigi	Cannoni Stefano	Cuttin Serafino
Barboni Stefano	Cappellini Alessio	D'Agruma Leonardo
Barzetti Silvano	Carchen Giovanna	D'Ambrosio Gianfranco
Bassi Paolo	Carini Carlo	D'Amelio Letizia
Belloni Cristiana	Carlucci Pietro	D'Amore Giacomo
Belloni Mario	Caruso Giuseppe	Dagrada Andrea
Benni Roberta	Casiraghi Ezio	Dall'Occo Danilo Glauco
Benvenuto Maria Giuseppina	Cassano Marco	De Angelis Gabriella
Bergomi Patrizia	Cassano Stefano	De Maio Mariolina
Berrini Carlo	Cavenago Enrica	De Palo Concetta
Bianchi Mizar	Cavenago Giorgio	De Paoli Franco
Biffi Pierluigi	Cazzaniga Francesco	Deganis Roberto
Billi Laura	Cecchetto Roberta	Del Marco Patrizia
Binaghi Pietro	Celsi Ada Chiara	Del Miglio Roberto
Biraghi Maurizio	Cenci Paolo	Del Sole Maria Antonella
Bogani Vittorio Luigi	Cerri Boccioni Maria Rosa	Dell'Acqua Luca
Bogliolo Francesco	Chemotti Marylin	Dell'Orto Pierangelo
Bologna Marco	Chianese Luigia	Della Vedova Giuseppe
Bonaccorsi Michelangelo	Chicco Marco	Di Bisceglie Luigi
Bondanza Gianmarco	Cicardi Carlo	Di Dio Maria Cristina
Bonini Franco	Cigognini Arnaldo	Di Falco Franca

Di Guglielmo Angelo	Landi Massimo	Monari Mauro
Dominello Salvatore	Lanzoni Maurizio	Monguzzi Alberto
Donati Massimo	Lasorella Giovanni	Montani Maria
Elli Marco	Lazzaroni Maria	Montrasi Patrizia
Epis Oscar	Le Piane Enrico	Moraca Riccardo
Fabbrica Davide Riccardo	Leone Massimo	Morcelli Erio
Fagnani Giorgio	Lerro Silvana	Mortara Antonio
Fallara Liliana	Letizi Ubaldo	Motta Marco
Farina Armando	Levato Gabriella	Mucci Carmine
Farronato Flora	Levi Patrizia	Musso Maria Cristina
Fasci Antonio Mauro	Limonta Alessandro	Nappo Alba
Favalli Enzo	Lisei Elena	Naselli Gianluca
Felippone Aldo	Lo Cicero Pietro	Nasrawi Fuad
Ferrari Antonella	Lombardo Vincenzo	Nava Elio
Ferrari Raffaella	Longoni Mariangela	Negretto Ezio
Ferrario Enzo	Lopriore Florangela	Nicoli Carlo
Ferrario Pieraugusto	Lorenzini Luigi	Nicoli Marco
Ferronato Flora	Lovati Marco	Nicolussi Mario
Ferrua Loredana	Lucà Rosa Marianna	Nocet Fulvio
Fiorentino Lucia Amelia	Luchetta Giovanni Aldo	Nosedà Enrico
Foà Ferruccio	Maccapani Roberto	Notta Piergiuseppe
Focarete Anna Maria	Maccarini Donatella	Nowa Elio
Fognani Giorgio	Maggia Bruno	Ogliari Luigi
Folcia Andrea	Maggiolini Emanuele	Omati Giulio
Fontanella Paolo	Maggioni Angelo	Oppezzo Giovanni
Fornoni Wilma	Maggiora Gianmarco	Oppezzo Giuseppe
Fossati Arturo	Magugliani Rita	Oriani Alfio
Fossati Cesare	Mancuso Alfredo	Oriani Daniela
Fossati Rolando	Mandelli Euro	Origi Anna Maria
Fruscio Maria	Manera Stefano	Orseniga Renato
Galato Diego	Manfredi Maria Grazia	Ottoveggio Mattia
Galbiati Moretta Agnese	Mangiarotti Roberto	Pagano Maurizio
Galdabino Gianluca	Manieri Loredana	Paiusco Alfredo
Galipò Angelo	Marelli Giorgio	Panaresi Roberto
Gallorini Viviana	Margaria Roberto	Pantaleo Paparo
Gamba Massimo	Mariani Renato	Panzeri Maria
Gambrosier Patrizia	Marinoni Sebastiano	Papa Guido Maria
Garavaglia Angelo	Martini Alda	Paparo Pantaleone
Gelosa Paolo Antonio	Marzari Andrea	Paralovo Ancella
Gessaga Michela	Marzella Marisa	Pavan Pierantonio
Ghezzi Fabio	Marzi Paolo	Pavone Gianni
Ghezzi Nadia	Mazzoleni Gianbattista	Pavone Paola
Gimmelli Adele	Mazzoni Marco	Pecora Lorenzo
Girola Stefano	Mazzucchelli Massimo	Pedrazzini Maurizio
Giudici Giovanni Nino	Mele Renato	Pegreffo Maurizio
Gottifredi Stefano	Meloni Franca	Pelosi Franco
Grassi Ernesto	Merati Maria Grazia	Pennasi Roberto
Gravano Roberto	Merlini Marco	Perego Maurizio
Grendele Marco	Merola Maria Pia	Pessina Stefania Tiziana
Grosso Federico	Messina Annamaria	Piantoni Pierluigi
Guariglia Arnaldo	Messina Caterina	Piccaia Mauro
Iabrac Mohamed	Messina Rosalia	Pinto Matteo Luigi
Infurchia Cristoforo	Mezzadra Pierluigi	Pizzamiglio Giorgio
Introvini Laura	Miccolis Isabella	Pizzo Renato
Jachelli Gioia	Migliavacca Paolo	Poggioli Giampiero
Lacchini Roberto	Minghozzi Luisa	Ponti Ettore
Lacfranchi Maurizio	Molteni Gianvico	Poschi Gianluca
Lamperti Adriano	Moltrasio Fabio	Pozzi Monica

Radaelli Lorenzo	Santangelo Alberto	Tamagnini Maria Giovanna
Rana Mauro	Santini Sergio	Tarallo Umberto
Ratti Veronica	Saporiti Adriano	Tarantini Patrizia
Ravanelli Maurizio	Savian Katia	Tavelli Maria Grazia
Redaelli Eugenio	Scaccini Fabio	Terruzzi Angelo
Reina Carla	Scalavicci Roberto	Terruzzi Carlo
Restelli Luciano	Scavello Michele	Tesini Roberto Paolo
Revera Tiziana	Scavone Gianfranco	Tomatis Sergio
Riboldi Claretta	Scianca Marco	Toscani Rossella
Ricci Michele	Scordamaglia Aldo	Tradati Filippo
Ricci Paolo	Scupiliti Eros	Tresoldi Claudio
Riggio Pasquale	Sedini Ivano Tito	Trezzi Roberto
Riglietti Gianfranco	Seratoni Remo	Trotta Elisa
Rilli Spinaci Dante	Serio Claudio	Turati Lucia
Riva Antonio	Sessi Carlo	Vailati Fiorenza
Riva Mario	Siffredi Massimo	Valena Piero
Rizzi Donatella	Signorelli Claudio	Valtorta Fabrizio
Rocca Monica	Silvestri Dario	Vanni Osvaldo
Rodriguez Patrizia	Sironi Gianluigi	Vecchini Enrica
Rognoni Enrico	Somenzi Leonardo	Ventura Vincenzo
Ronchi Ornella	Somma Lorenzo	Villa Enrica
Roneni Anna	Spadafora Graziella	Villa Roberto
Saccom Moreno	Spadone Mauro	Vitali Angelo
Sadino Gianfranco	Spagnolo Giovanni	Vittorio Gioacchino
Sadino Giuseppe	Spinelli Agnese	Volontieri Maria Gabriella
Sala Barbara	Stigliano Roberto	Zambelli Luisella
Sala Enzo	Strada Sonia	Zamponi Lucio
Salmaso Alberto	Tagliabue Giuseppe	Zanazzi Andrea
Santana Fernando	Tallarini Armando	Zimbello Alberto

Tabella supplementare Descrizione del campione in visita 1 e in visita 4 stratificato per sesso e classi di età

	Sesso			Classi di età			p
	Uomini	Donne	p	18-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	
Età, anni (V1)	54,7±10,9	54,6±10,8	0,781	32,5±5,2	55,1±6,4	68,3±3,2	
Età, anni (V4)	65,9±10,8	65,7±10,8	0,727	34,5±3,6	55,7±6,9	72,4±5,1	
Fattori di rischio classici – pressione arteriosa, colesterolo LDL e glicemia							
Pressione arteriosa sistolica, mmHg (V1)	135,4±15,9	130,5±17,6	<0,0001	121,4±12,3	132,6±16,8	140,3±16,9	<0,0001
Pressione arteriosa sistolica, mmHg (V4)	131,6±16,5	127,0±17,4	<0,0001	109,1±12,3	125,7±15,6	131,3±17,4	<0,0001
Pressione arteriosa diastolica, mmHg (V1)	84,4±8,6	81,6±9,3	<0,0001	77,9±9,3	83,1±9,0	84,3±8,7	<0,0001
Pressione arteriosa diastolica, mmHg (V4)	79,6±8,8	77,5±9,1	<0,0001	70,7±9,3	78,9±9,3	78,3±8,8	0,011
Antipertensivi (V1)	25,6%	27,3%	0,468	3,2%	25,7%	48,1%	<0,0001
Antipertensivi (V4)	49,9%	47,5%	0,373	6,7%	28,3%	61,0%	<0,0001
Colesterolo LDL, mg/dL (V1)	145,0±36,6	142,8±36,5	0,277	131,9±38,0	144,7±36,0	147,2±36,8	<0,0001
Colesterolo LDL, mg/dL (V4)	116,2±33,1	123,6±32,1	<0,0001	113,4±30,3	128,4±33,4	116,4±31,7	<0,0001
Statine (V1)	9,8%	11,5%	0,300	0,6%	9,9%	22,7%	<0,0001
Statine (V4)	37,8%	33,3%	0,082	6,7%	21,9%	43,4%	<0,0001
Glicemia, mg/dL (V1)	95,5±16,2	87,8±12,8	<0,0001	85,7±11,2	90,8±14,0	95,6±19,2	<0,0001
Glicemia, mg/dL (V4)	100,9±21,6	92,7±15,2	<0,0001	83,0±8,6	92,5±13,9	98,5±20,4	<0,0001
Ipglicemizzanti (V1)	1,7%	1,1%	0,301	0,0%	1,0%	3,7%	0,002
Ipglicemizzanti (V4)	9,9%	5,6%	0,002	0,0%	2,8%	10,2%	<0,0001

Segue >>>

>>> Continua

		Sesso			Classi di età			p
		Uomini	Donne	p	18-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	
Fattori di rischio classici – stile di vita								
Assunzione di alcol (V1)	no	10,3%	33,4%		27,1%	24,0%	21,3%	
	si - saltuario	23,8%	28,1%	<0,0001	40,0%	26,6%	15,3%	0,033
	si - regolare	65,9%	38,5%		32,9%	49,4%	63,4%	
Assunzione di alcol (V4)	no	15,2%	42,7%		43,3%	31,9%	30,7%	
	si - saltuario	25,8%	26,1%	<0,0001	53,3%	35,1%	20,1%	0,001
	si - regolare	59,0%	31,3%		3,3%	32,9%	49,2%	
Fumo (V1)	no	34,1%	65,3%		59,4%	49,8%	60,6%	
	ex	41,8%	17,7%	<0,0001	14,8%	28,9%	30,6%	0,004
	si	24,1%	17,0%		25,8%	21,3%	8,8%	
Fumo (V4)	no	33,2%	64,3%		56,7%	44,6%	55,2%	
	ex	53,3%	25,0%	<0,0001	20,0%	36,7%	37,1%	0,041
	si	13,5%	10,7%		23,3%	18,7%	7,7%	
Attività fisica (V1)	no	55,7%	54,1%		50,3%	53,6%	63,4%	
	si - saltuaria	8,1%	3,1%	0,801	5,8%	5,5%	2,8%	<0,0001
	si - regolare	36,1%	42,9%		43,9%	40,9%	33,8%	
Attività fisica (V4)	no	46,1%	51,0%		51,7%	43,8%	51,8%	
	si - saltuaria	8,8%	4,5%	0,014	3,4%	7,9%	5,5%	<0,0001
	si - regolare	45,1%	44,5%		44,8%	48,4%	42,7%	
Rischio Cardiovascolare Globale								
CVD progressa [§] (V1)		9,1%	6,0%	0,25	1,3%	6,2%	17,1%	<0,0001
CVD progressa [§] (V4)		28,3%	22,5%	0,012	0,0%	11,2%	33,3%	<0,0001
Alto rischio CV* (V1)		25,5%	8,0%	<0,0001	1,3%	11,8%	42,1%	<0,0001
Alto rischio CV* (V4)		45,9%	27,2%	<0,0001	0,0%	17,2%	47,2%	<0,0001
Spessore dell'intima-media carotidea								
Placca carotidea (V1)		25,3%	19,9%	0,016	7,1%	21,5%	36,1%	<0,0001
Placca carotidea (V4)		60,7%	46,3%	<0,0001	3,4%	32,1%	64,8%	<0,0001
		Sesso			Classi di età			p
		Uomini	Donne	p	18-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	
Obesità e Sindrome Metabolica								
BMI, kg/m ² (V1)		26,9±3,2	26,1±4,5	<0,0001	23,9±3,3	26,7±4,1	26,9±3,9	<0,0001
BMI, kg/m ² (V4)		27,3±3,4	27,0±4,8	0,096	23,0±3,4	26,6±4,2	27,5±4,2	<0,0001
Obesità (BMI ≥30 kg/m ²) (V1)		15,6%	19,1%	0,09	4,5%	18,9%	20,8%	<0,0001
Obesità (BMI ≥30 kg/m ²) (V4)		20,2%	25,1%	0,031	6,7%	19,8%	25,5%	0,012
Circonferenza vita, cm (V1)		96,2±8,5	85,8±11,7	<0,0001	82,4±11,2	90,3±11,3	93,0±11,7	<0,0001
Circonferenza vita, cm (V4)		98,1±9,0	88,7±11,9	<0,0001	77,4±11,4	90,9±11,5	94,0±11,5	<0,0001
Circonferenza vita ≥102 cm (M) o ≥88 cm (F) (V1)		24,2%	40,7%	<0,0001	9,8%	35,4%	43,8%	<0,0001
Circonferenza vita ≥102 cm (M) o ≥88 cm (F) (V4)		32,5%	53,2%	<0,0001	3,4%	38,9%	49,2%	<0,0001
Pressione arteriosa ≥130/85 mm/Hg o in trattamento (V1)		78,8%	62,7%	<0,0001	36,8%	70,0%	89,4%	<0,0001
Pressione arteriosa ≥130/85 mm/Hg o in trattamento (V4)		78,9%	67,6%	<0,0001	10,0%	57,9%	82,1%	<0,0001
Trigliceridi totali ≥150 mg/dL o in trattamento (V1)		28,0%	13,7%	<0,0001	12,3%	20,0%	22,7%	0,035
Trigliceridi totali ≥150 mg/dL o in trattamento (V4)		18,9%	11,2%	<0,0001	0,0%	17,9%	12,8%	0,405
Colesterolo HDL <40 mg/dL (M) o <50 mg/dL (F) (V1)		21,6%	25,6%	0,080	31,6%	23,6%	20,4%	0,037
Colesterolo HDL <40 mg/dL (M) o <50 mg/dL (F) (V4)		9,9%	13,1%	0,064	3,3%	13,5%	11,2%	0,211
Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL o in trattamento (V1)		29,0%	11,7%	<0,0001	8,4%	18,5%	28,2%	<0,0001
Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL o in trattamento (V4)		39,8%	24,2%	<0,0001	0,0%	22,9%	35,8%	<0,0001
Sindrome metabolica (V1)		25,6%	20,2%	0,001	9,9%	22,6%	30,3%	<0,0001
Sindrome metabolica (V4)		26,1%	24,7%	0,338	0,0%	19,4%	29,3%	<0,0001

I dati sono espressi come media±DS o come prevalenza %

§CVD progressa: almeno una patologia cardio-cerebrovascolare o vascolare periferica

*Alto rischio CV: SCORE ≥5,0% e/o diabete mellito di tipo 2 (come da assunzione di farmaci ipolipemizzanti) e/o CVD progressa§

CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; BMI: indice di massa corporea

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Definire e misurare l'accessibilità ai farmaci

DEFINING AND MEASURING THE AFFORDABILITY OF NEW MEDICINES: A SYSTEMATIC REVIEW

Antoñanzas F, Terkola R, Overton PM, et al.

Pharmacoeconomics, pubblicato on line il 5 maggio 2017

RIASSUNTO

Introduzione

Negli ultimi anni, lo sviluppo di nuovi farmaci ha modificato la gestione di molte patologie. Tuttavia, i miglioramenti sostanziali degli esiti clinici generati dall'uso di nuovi agenti (ad esempio, nei settori dell'oncologia e delle malattie infettive) sono spesso associati a costi molto elevati. Di conseguenza, esistono preoccupazioni per la sostenibilità dei prezzi dei farmaci e per molti sistemi sanitari l'accessibilità è una barriera all'accesso a terapie farmaceutiche innovative, in particolare in mancanza di una chiara definizione del valore dei prodotti sanitari.

Nella maggior parte dei Paesi europei, i principali fattori nelle decisioni di rimborso da parte degli organismi di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) sono il miglioramento terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti e la costo-efficacia, tipicamente espressi come ICER (rapporto incrementale di costo-efficacia), cioè costo per il guadagno di un anno di vita aggiustato per la qualità (QALY). Tipicamente, insieme all'analisi di costo-efficacia, viene condotta l'analisi di impatto sul budget, spesso utilizzata nei processi decisionali regionali e ospedalieri, ma non sempre presa in considerazione a livello nazionale. È quindi possibile che terapie altamente efficaci siano costo-efficaci in base alle soglie prestabilite ma, se la popolazione ammissibile è grande, non siano sostenibili nel bilancio del sistema sanitario.

Nel complesso, da un punto di vista accademico, si percepisce una variazione sostanziale degli approcci adottati in diversi Paesi per gestire l'accessibilità. Pertanto, l'obiettivo di questa revisione sistematica è stato quello di indagare definizioni e misure dell'accessibilità sanitaria.

Metodi

È stata condotta una ricerca nei database MEDLINE, EMBASE e EconLit (2005-luglio 2016) utilizzando termini riguardanti l'accessibilità e l'impatto sul bilancio, per identificare articoli che fornissero una definizione di accessibilità rispetto ai nuovi farmaci. Ulteriori definizioni sono state identificate attraverso la ricerca di citazioni

bibliografiche e attraverso le ricerche manuali dei siti europei delle agenzie di HTA.

Risultati

In totale, nella revisione sono state inserite 27 definizioni. Di queste, 5 definizioni erano basate sul valore di un prodotto; 7 consideravano la sostenibilità nell'ambito dei bilanci del sistema sanitario; 15 hanno valutato se alcuni prodotti potessero essere resi disponibili in un dato Paese in base a fattori economici.

Tra gli studi che hanno basato la valutazione di nuovi farmaci su soglie di costo-efficacia, 2 si riferivano al criterio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che indica come soglia un ICER per QALY pari a tre volte il prodotto interno lordo (PIL). In una valutazione dell'efficacia dei costi di oseltamivir per il trattamento dell'influenza in Giappone, è stata descritta come conveniente una soglia di disponibilità a pagare di 6.000.000 ¥ per QALY. Similmente, uno studio australiano che ha valutato la costo-efficacia della terapia cognitivo-comportamentale e dei farmaci antidepressivi per la depressione maggiore ha utilizzato 50.000 \$ australiani per QALY come soglia accessibile per il sistema sanitario. Nessuno di questi studi ha affrontato l'impatto potenziale di tali soglie nel caso di prodotti con una grande popolazione di pazienti ammissibili. Oltre al costo per QALY, in Gran Bretagna, il NICE considera anche altri aspetti relativi al valore dei nuovi prodotti e suggerisce che l'ICER massimo adeguato appropriato sia quello del costo-opportunità (in economia, ciò a cui si deve rinunciare per effettuare una scelta economica, pari al valore della migliore alternativa) di programmi abbandonati per finanziare nuove e più costose tecnologie, nel contesto di un budget limitato.

Tra gli studi che hanno integrato il budget del sistema sanitario nella valutazione dell'accessibilità, 2 studi hanno comparato l'accessibilità dei farmaci in diversi Paesi; entrambi utilizzando il costo di acquisizione del farmaco suddiviso per spesa sanitaria pro capite. Una valutazione dei trattamenti biologici per l'artrite reumatoide nell'Europa centrale e orientale ha scoperto che i Paesi con minori livelli di spesa sanitaria non hanno necessariamente prezzi più bassi per i biologici; di conseguenza, la variazione di accessibilità tra Paesi era superiore alla variazione dei prezzi. Anche il secondo studio ha valutato l'accessibilità dei farmaci in funzione del PIL pro capite e ha scoperto che utilizzando questo approccio i trattamenti oncologici consumano da 2 a 20 volte i finanziamenti disponibili in Brasile, rispetto agli Stati Uniti e ad altri Paesi OCSE.

Un concetto simile, cioè soglie di budget impact per i nuovi prodotti, è stato descritto in tre fonti. Una revisio-

ne dei processi di rimborso europeo ha rilevato che in Francia i prodotti giudicati meritevoli di rimborso (Service Médical Rendu da I a III) devono essere sottoposti a un'analisi di costo-efficacia solo se si prevede abbiano un volume d'affari annuale di oltre 20 milioni di euro; questo approccio è coerente con la definizione di accessibilità individuata dall'Haute Autorité de Santé. Analogamente, in Germania, i prodotti con un volume di affari annuale inferiore al milione di euro (50 milioni di euro per prodotti con indicazioni orfane) sono esenti da una valutazione preliminare dei benefici.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco utilizza un approccio basato sui budget del sistema sanitario e descrive l'accessibilità utilizzando una definizione adattata dall'OMS: la misura in cui i medicinali e altri prodotti sanitari sono a disposizione delle persone che ne hanno bisogno a un prezzo che o loro o il sistema sanitario può pagare.

L'approccio proposto dall'Institute for Clinical and Economic Review americano prevede una soglia di budget impact per un nuovo medicinale calcolata come l'importo confrontando l'incremento netto dei costi per ogni nuovo intervento che contribuirebbe alla crescita della spesa sanitaria complessiva rispetto alla crescita prevista del PIL nazionale addizionato dell'1%. Di conseguenza, prodotti associati ad un impatto sul budget pari al doppio della crescita media dei costi per un nuovo prodotto richiederebbero un maggiore livello di controllo rispetto a quelli con un impatto inferiore sul budget. Ad esempio, la spesa sanitaria statunitense per i farmaci è stata calcolata in 410 miliardi di dollari nel 2015-2016. Con una crescita stimata del PIL del 2,75% (più l'1%), il sistema sanitario può in linea di principio coprire in totale 15,4 miliardi di dollari ulteriori di spese per i farmaci. Questa spesa aggiuntiva deve coprire una media di 34 nuove approvazioni, pari a 452 milioni di dollari per nuovo farmaco, generando un "campanello d'allarme" per i farmaci che prevedono un impatto sul budget di 904 milioni di dollari USA o più.

Un approccio analogo è stato adottato in uno studio tedesco in cui la soglia è stata definita come il punto in cui gli incrementi della spesa sanitaria richiederebbero una riduzione della spesa in aree non sanitarie. In questo quadro teorico, il limite superiore per gli aumenti annui della spesa sanitaria sarebbe pari alla crescita del PIL. In queste ultime definizioni, l'accessibilità dipende dunque dalla crescita economica.

Discussione

Come atteso, data la natura poliedrica della accessibilità nel settore sanitario, molti degli studi identificati riguardavano più di uno dei possibili aspetti. Tra gli studi che hanno utilizzato un punto di vista economico, vi era un significativo divario tra quelli che hanno assunto la prospettiva del sistema sanitario (o dell'economia nel suo insieme) e quelli che hanno misurato la sostenibilità del trattamento sulla base dei redditi dei singoli pazienti. In generale, questo divario sembra riflettere i Paesi stu-

diati: Paesi a basso e medio reddito, in cui è comune il pagamento out-of-pocket per l'assistenza sanitaria, più frequentemente utilizzano l'approccio sul reddito individuale. Sono stati individuati solo pochi studi che hanno combinato aspetti del reddito individuale con la prospettiva del sistema sanitario, valutando l'accessibilità delle nuove terapie in termini di costi in percentuale del PIL, o di costo per QALY utilizzando il PIL pro capite per impostare soglie della disponibilità a pagare. Come è stato dimostrato, l'accessibilità dei prodotti sanitari non dipende esclusivamente dal PIL disponibile ma è influenzata dall'efficienza (ad esempio alcuni Paesi possono dover spendere più degli altri per raggiungere gli stessi risultati sanitari) e dal prezzo (sia i prezzi dei farmaci che la parità di potere d'acquisto variano tra i Paesi).

L'utilizzo del costo per QALY come soglia di accessibilità è limitante perché, senza considerare il numero di pazienti ammissibili (ad esempio, attraverso l'analisi dell'impatto sul budget), l'ICER per un nuovo prodotto non determina automaticamente la sua sostenibilità. I calcoli di costo-efficacia possono essere utili per le decisioni politiche e sono un mezzo importante per confrontare i diversi farmaci. La valutazione economica, inoltre, non riesce in genere a considerare aspetti più ampi del valore che influenzano l'accessibilità, come l'innovazione (ad esempio un nuovo meccanismo d'azione che può portare a nuovi obiettivi terapeutici), la riduzione degli sprechi (liberare risorse per rendere accessibili altri farmaci) e il concetto, recentemente descritto, di inversione medica, per cui le evidenze generate nei trial di una nuova terapia possono contraddire la pratica clinica corrente. Questi concetti non sono al centro della definizione di accessibilità, ma possono servire a modulare o informare il processo decisionale, soprattutto nei casi in cui gli elementi cruciali dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi prodotti sono modesti o poco chiari. Un interessante esempio di integrazione degli elementi di accessibilità nel processo decisionale per le nuove tecnologie sanitarie viene dalla Nuova Zelanda. Il *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) copre quattro dimensioni (necessità, benefici per la salute, costi e risparmi, idoneità), valutati da tre punti di vista: clinici (compresi trattamenti esistenti, efficacia clinica e dimensione della popolazione), economici (compresi risultati della valutazione economica e valutazione dei costi-opportunità) e commerciali (compresi processi di concorrenza dei prezzi e prezzo di riferimento). L'obiettivo di questo approccio è affrontare i problemi di accessibilità che limitano le decisioni e ottimizzare l'utilizzo del budget assegnato ai servizi sanitari.

Il legame tra accessibilità economica e valore più ampio dei prodotti sanitari non è semplice. Il valore della sanità è un concetto vago e altamente soggettivo e può includere benefici che sono difficili da catturare attraverso la valutazione economica. Quando le aziende farmaceutiche sviluppano prodotti innovativi che migliorano il trattamento a disposizione dei pazienti, l'aspettativa è che questa attività produrrà ritorno sugli investimenti neces-

sari per finanziare ulteriori ricerche e il costoso processo di commercializzazione dei farmaci futuri. A sua volta, la società beneficia dello sviluppo di nuovi trattamenti efficaci. Ad esempio, è stato stimato che negli Stati Uniti l'uso delle statine è costato circa 300 miliardi di dollari nel periodo 1987-2008, ma ha determinato un valore sociale di 1,25 miliardi di dollari (definito come quantità di risorse, in termini monetari, a cui la società sarebbe disposta a rinunciare per mantenere i guadagni di sopravvivenza derivanti dalla terapia). Se il valore delle nuove terapie in termini di benefici per la salute è modesto o incerto, le vendite basse possono portare a un ridotto reinvestimento nei prodotti futuri. Pertanto, esiste un compromesso tra l'applicazione flessibile dei criteri di accessibilità e gli incentivi per l'industria farmaceutica per sviluppare nuovi processi di ricerca.

Un'area associata ad elevati costi di trattamento, ma anche con elevato potenziale, è la medicina personalizzata. Le terapie mirate, progettate per agire su specifici percorsi molecolari sottostanti alla malattia di singoli pazienti (in particolare in oncologia), sono tipicamente associate ad elevati costi di acquisizione di farmaci. Tuttavia, il cambiamento da un percorso di trattamento in cui tutti i pazienti ricevono le stesse terapie all'utilizzo di agenti mirati in appropriati sottogruppi di pazienti può in ultima analisi portare a ridurre complessivamente i costi, sia attraverso la riduzione dell'uso di altre risorse mediche a seguito di risultati migliori, che attraverso la possibilità di evitare di trattare dei pazienti con terapie che non sono efficaci per la loro malattia.

In conclusione, appare impegnativa la creazione di un equilibrio che incoraggi l'innovazione e lo sviluppo, in particolare da parte delle aziende farmaceutiche, di tecnologie mediche avanzate senza compromettere la fornitura complessiva delle prestazioni sanitarie a seguito degli effetti sul bilancio. In futuro, la gestione dell'accessibilità potrà richiedere un'ampia prospettiva che consideri i vantaggi a lungo termine di una terapia e il risparmio sui costi in altri ambiti del sistema sanitario. È probabile che sia necessaria una cooperazione tra i pagatori e l'industria farmaceutica per sviluppare sistemi di prezzi che producano prezzi equi e accordi finanziari che consentano lo sviluppo sostenibile di medicinali innovativi.

Valore della segnalazione del paziente nel sistema di farmacovigilanza

THE VALUE OF PATIENT REPORTING TO THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM: A SYSTEMATIC REVIEW

Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M

Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 227-246

RIASSUNTO

Introduzione

La farmacovigilanza svolge un ruolo chiave nella valutazione, nel monitoraggio e nella prevenzione delle reazioni avverse da farmaci (ADR). Le ADR hanno un elevato costo clinico, sociale ed economico, poiché possono causare rischi per la vita, determinare l'interruzione di una terapia farmacologica efficace e richiedere ulteriori interventi medici e ospedalizzazioni prolungate e l'uso di servizi sanitari. La segnalazione di sospette ADR nella pratica clinica è la colonna portante della sorveglianza post-marketing dei farmaci finalizzata alla diagnosi precoce di eventi avversi nuovi, rari e gravi. Il potenziale della segnalazione effettuata dai pazienti è stato descritto in letteratura come una importante fonte di nuove informazioni sulla sicurezza dei farmaci, in particolare per stabilire il profilo di sicurezza dei singoli medicinali. L'inclusione formale dei pazienti nel processo di segnalazione spontanea è parte della tendenza attuale per favorire un sistema di farmacovigilanza proattivo. Infatti, un numero crescente di Paesi sta coinvolgendo i pazienti nella segnalazione diretta delle ADR (nel caso dell'Unione Europea, dal 2012), ma poco si sa circa ciò che la segnalazione del paziente aggiunge al sistema di farmacovigilanza.

L'obiettivo della presente revisione sistematica era di esaminare ciò che è conosciuto e ciò che resta da scoprire riguardo all'utilità della segnalazione del paziente e di riassumere i punti di vista e i pareri dei pazienti come segnalatori. La revisione ha identificato quali aspetti dell'informazione sulla ADR forniti dai pazienti sono osservazionali e quali soggettivi, e come questo può essere utilizzato per rafforzare i sistemi attuali di farmacovigilanza.

Metodi

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura in PubMed, CINAHL, Journal@Ovid e Biblioteca Cochrane. Gli studi sono stati inclusi se contenevano:

- review sulla segnalazione da parte dei pazienti;
- la valutazione dei report dei pazienti sottoposti alle autorità di farmacovigilanza nazionali o sovranazionali;
- un confronto tra i report del paziente e del professionista sanitario (*health care professionals*, HCP) sottoposti alle autorità di farmacovigilanza;
- indagini su esperienze, opinioni e consapevolezza dei pazienti circa la segnalazione di ADR. La qualità metodologica degli studi è stata valutata in base ai principi GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*).

Risultati e discussione

Sono stati inclusi nella revisione 34 studi. Degli studi identificati, 5 erano revisioni della letteratura, 14 studi osservazionali, 8 indagini e 6 studi con metodi misti. La maggior parte degli studi (30 su 34) provenivano da Paesi europei, in particolare da Paesi Bassi (n=15), Regno Unito (UK) (n=10) e Danimarca (n=5).

La segnalazione del paziente presenta i vantaggi di portare nuove informazioni sulle ADR. Fornisce una descrizione più dettagliata degli eventi avversi e riferisce il coinvolgimento di farmaci e classi di sistemi e organi diversi rispetto ai report degli HCP. Ad esempio, i pazienti riferiscono prevalentemente su ADR e farmaci che interessano il sistema nervoso centrale, disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione. Un aspetto importante delle segnalazioni dei pazienti è che essi descrivono le ADR con più dettagli e fattori soggettivi, completando in questo modo le informazioni derivanti dagli HCP. I pazienti riportano la gravità e l'impatto delle ADR sulla vita quotidiana.

Le informazioni fornite dai pazienti possono essere significative per la signal detection perché ritenute valutabili e di alta qualità, e ciò potrebbe essere utile per

migliorare i processi decisionali nelle attività regolatorie. La revisione ha anche identificato alcune barriere. Nonostante il fatto che molti Paesi permettano la segnalazione da parte del paziente, il tasso di segnalazione e la consapevolezza sono ancora bassi. Il Regno Unito ha avuto un coinvolgimento del paziente i dal 2005, ma solo l'8,5% dei pazienti è consapevole della possibilità di segnalare. Il tempo dall'introduzione della segnalazione diretta del paziente sembra essere determinante: i Paesi che hanno per primi permesso la segnalazione del paziente, come i Paesi Bassi, la Danimarca e il Regno Unito, hanno un tasso di segnalazione più elevato; al contrario, Paesi come Portogallo, Malta e Ungheria, che hanno introdotto questa possibilità più di recente, mostrano bassi livelli di segnalazione da parte dei pazienti. In conclusione, sebbene le informazioni soggettive che i pazienti riportano possono essere utilizzate per rafforzare l'attuale sistema di farmacovigilanza con maggiori evidenze sull'impatto degli ADR sulla vita quotidiana dei pazienti, la presente revisione ha individuato lacune nella conoscenza, che dovrebbero essere affrontate per migliorare la comprensione del pieno potenziale e degli inconvenienti della segnalazione del paziente.

Evidenza	Vantaggi	Limiti
I pazienti confermano o aggiungono nuove informazioni, aiutando a identificare segnali di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> Le informazioni si accumulano più velocemente 	<ul style="list-style-type: none"> Si ottengono informazioni complementari rispetto a quelle fornite dagli HCP
La segnalazione spontanea non è il solo mezzo per la raccolta di informazioni, ma le altre metodiche sono poco indagate	<ul style="list-style-type: none"> Il volume complessivo delle nuove informazioni è comunque scarso 	<ul style="list-style-type: none"> Le ADR riportate dai pazienti sono diverse da quelle riportate dagli HCP
I pazienti riportano soprattutto ADR riferite al sistema nervoso centrale, disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione	<ul style="list-style-type: none"> Il livello del dettaglio con cui il paziente riporta deve essere ancora approfondito 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti identificano nuove ADR
I pazienti forniscono informazioni più dettagliate, rendendo il sistema più robusto	<ul style="list-style-type: none"> Deve essere aumentata la consapevolezza del ruolo del paziente, così che possa sentirsi maggiormente coinvolto 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti riportano l'impatto delle ADR nella vita quotidiana
I pazienti riportano fattori soggettivi, fornendo informazioni complementari a quelle degli HCP per la valutazione delle ADR	<ul style="list-style-type: none"> L'attenzione da parte dei Media non sembra influenzare la segnalazione 	<ul style="list-style-type: none"> Alcuni pazienti mettono in dubbio la validità della propria valutazione delle ADR e temono conflitti con gli HCP
Le motivazioni alla base della segnalazione da parte dei pazienti sono diverse da quelle degli HCP	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti sentono il bisogno di condividere esperienze e hanno punti di vista differenti rispetto agli HCP 	<ul style="list-style-type: none"> Vi sono differenze tra i pazienti che partecipano al processo di segnalazione e pazienti che non segnalano
C'è la necessità di aumentare la consapevolezza	<ul style="list-style-type: none"> La possibilità per il paziente di segnalare una ADR sta aumentando in tutto il mondo 	<ul style="list-style-type: none"> Si ottengono maggiori informazioni su farmaci e ADR
I pazienti approvano la possibilità di segnalare direttamente l'ADR	<ul style="list-style-type: none"> La partecipazione è bassa 	<ul style="list-style-type: none"> La maturità e la complessità del sistema hanno un impatto sui tassi di segnalazione
Il processo deve essere migliorato	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti riportano ADR gravi 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti riportano ADR gravi nella stessa proporzione degli HCP
Vi sono differenze nell'interpretazione del significato di "gravità" percepito dai pazienti	<ul style="list-style-type: none"> Alcuni studi suggeriscono che le ADR segnalate dai pazienti sono complessivamente meno gravi 	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti aiutano ad individuare o a corroborare segnali di sicurezza
I pazienti forniscono un valido contributo alla signal detection	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti identificano segnali differenti rispetto agli HCP 	<ul style="list-style-type: none"> Questi aspetti vanno approfonditi da ulteriori ricerche



PREVENIBILITÀ DELL'IPOGLICEMIA GRAVE INDOTTA DA GLICLAZIDE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO BASATO SU DATI REALI DI SICUREZZA PROVENIENTI DALL'ITALIA

Preventability of gliclazide-induced serious hypoglycaemia: a retrospective study based on real safety data from Italy

Corrado Ferrara, Francesco Tescione¹

Progetto di stage svolto presso¹ L. Molteni & C. dei F.lli Alitti S.p.A.

Parole chiave

Hypoglycaemia
Gliclazide
Preventability
P-method

Abstract

Background: Hypoglycaemia is the most common side effect related to antidiabetic therapy; responsible of serious negative clinical outcomes, both in the short term and in the long term. In addition to the clinicians' concerns, the social and economic impacts of serious hypoglycaemias are considerable too.

Objective: To assess the preventability of gliclazide-induced serious hypoglycaemia based on real world safety data from Italy, by P-method, an innovative preventability assessment method, introduced by WHO and aiming to the identification of risk factors that increase the likelihood of ADRs.

Results: Sixty-nine ICSRs were considered: 4 life-threatening cases (5.8%); 45 cases (65.2%) with outcome of hospitalisation; 20 cases (29.0%), reported as medically relevant. The patient age average was 81 years; the concomitant drugs average, excluding gliclazide, was >4 for patient. Fifty ICSRs were evaluated as preventable (72.5%), 13 ICSRs as non-preventable (18.8%), 6 cases (8.7%) as non-assessable. The preventable hypoglycaemias were mainly related to employment of contraindicated drugs, incorrect dosages or an inappropriate choice of antidiabetic in view of the patient's clinical conditions or patient non-compliance.

Conclusions: A significant rate of serious hypoglycaemias are preventable and are often related to inappropriate prescription or non-compliance to the treatment by the patient. A thoroughly and continuous medication review, combined with an adequate patient education can significantly improve both patient and HCP awareness. The benefits would be clinical, social and economic, considering the relative rates of hospitalisation and the related costs.

Introduzione

Le reazioni avverse da Farmaco (ADR) sono una causa rilevante di mortalità e morbilità nella pratica clinica, con un impatto significativo sulle risorse sanitarie [1, 2]. È stato stimato che circa il 5% delle ospedalizzazioni risulta correlato ad ADR.

Il rischio non è uguale per tutti i soggetti: uno studio ha dimostrato che il rischio di ospedalizzazione per ADR era 4 volte più alto negli anziani rispetto ai più giovani [3], indicativo di come questa sottopopolazione sia particolarmente vulnerabile alle ADR.

Corrispondenza: Corrado Ferrara. E-mail: corrado88_2@libero.it

Molte di esse potrebbero essere evitate. Fino all'88% delle ADR correlate ad ospedalizzazione erano prevenibili e, inoltre, la grande maggioranza delle ospedalizzazioni prevenibili interessavano maggiormente gli anziani [3]. Uno studio osservazionale di Howard, nel 2003, ha rilevato che morbilità correlate ad ADR potenzialmente prevenibili erano associate al 4,3% dei ricoveri ospedalieri totali. Nel 91% dei casi tali ricoveri erano correlati a difetti di prescrizione, monitoraggio, o aderenza [4]. In Italia, un recente studio ha evidenziato come il 42% delle ADR era probabilmente o sicuramente prevenibile, di cui il 46,4% era grave e il 1,5% aveva esito fatale. Il costo totale associato con la gestione di ADR prevenibili è stato stimato a 5,184,270 €, con un costo medio per paziente pari a 585 €. Concordemente agli autori, l'85% di tali costi era da considerarsi come evitabile [5].

L'ipoglicemia è la più comune reazione avversa correlata alla terapia antidiabetica ed è usualmente iatrogena, responsabile di circa il 94,7% dei ricoveri d'emergenza provocati da farmaci per il sistema endocrino [6]. La probabilità di insorgenza di ipoglicemia è doppia nelle donne, proporzionalmente all'età delle pazienti e alla durata della terapia [7], ed è incrementata anche da alimentazione irregolare, anzianità, insufficienza renale o epatica ed interazioni tra farmaci [8].

In questo studio, l'obiettivo era di valutare la prevenibilità delle ipoglicemie gravi in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattato con gliclazide, in Italia.

Metodi

Ricerca dei dati ed analisi

Sono stati selezionati ed attentamente analizzati tutti i report di sicurezza provenienti da segnalazioni spontanee, studi clinici o casi di letteratura, avvenuti in Italia tra l'1 gennaio 2012 e il 31 dicembre 2016, che soddisfacessero la *Standard MedDRA Query* (SMQ) "ipoglicemia". In particolare, sono stati investigati quei report che soddisfacessero i criteri di gravità, ossia quelli descrittivi casi correlati ad ospedalizzazione o giudicate dal reporter come ' clinicamente significativi '. La prevenibilità di ciascuna ADR è stata stabilita tramite impiego del *P-method*, un innovativo sistema di valutazione, di ampio utilizzo specialmente nei Centri pubblici di Farmacovigilanza al fine di identificare eventuali fattori di rischio che possano incrementare la probabilità di insorgenza della ADR [9]. Il *P-method* include 20 criteri appositi, tramite cui è valutabile la prevenibilità della ADR, con la possibilità inoltre di classificare ciascuna ADR prevenibile in tre principali categorie causali; 'pratica clinica professionale' (criteri 1-16), 'comportamento del paziente' (criteri 19 e 20) e 'qualità del farmaco' (criteri 5, 6, 17 e 18). Se almeno uno di questi criteri è soddisfatto, l'evento è da considerarsi come 'prevenibile'. Una ADR 'prevenibile' implica l'esistenza di una causa nota e consente l'identificazione di ulteriori 'criteri critici' potenzialmente coinvolti nell'insorgenza della ADR.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Sessantanove report hanno soddisfatto i criteri di inclusione, 45 report (65,2%) sono stati considerati gravi dal segnalatore in quanto causa di ricovero o di prolungamento di ospedalizzazione, 20 casi (29,0%) erano clinicamente significativi e 4 hanno messo a repentaglio la vita del paziente (*life-threatening*) (5,8%). Non sono stati rilevati casi fatali. Come previsto, la maggioranza dei soggetti interessati era costituita da anziani (età media: 81 anni), trattati concomitantemente con altri farmaci (in media >4 per ciascun paziente, escludendo la gliclazide). La maggioranza dei report riguardava pazienti femminili (n=42; 60,9%) (**Tabella 1**).

La terapia antidiabetica era costituita da gliclazide in monoterapia (36 casi) o in combinazione con altri ipoglicemizzanti (33 casi), come metformina (n=17), insulina (n=6), insulina/metformina (n=3), pioglitazone (n=1), insulina/pioglitazone/metformina (n=1), vildagliptin/metformina (n=2), acarbosio (n=2), acarbosio/sitagliptin (n=1).

Prevenibilità delle ADR

Dall'analisi di prevenibilità mediante *P-method* è emerso che 50 ICSR (72,5%) potevano essere considerati come 'prevenibili', 13 ICSR (18,8%) come 'non prevenibili'

Tabella 1 Profilo dei pazienti (età e sesso) e criteri di serietà soddisfatti.

Sesso	N	%
F	42	60,9
M	27	39,1
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100,0</i>
Fascia d'età	N	%
Anziani	67	97,1
Adulti	2	2,9
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100,0</i>
Criteri di gravità	N	%
Altra condizione clinicamente significativa	20	29,0
Life-threatening	4	5,8
Ospedalizzazione	45	65,2
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100,0</i>

e 6 casi (8,7%) come 'non valutabili', per insufficienza di informazioni (**Tabella 2**). Incrociando il dato di prevenibilità delle ADR e i criteri di gravità, risultavano prevenibili 3 casi su 4 (75,0%) di ipoglicemie *life-threatening*, 32 ipoglicemie con ospedalizzazione su 45 (71,1%) e 15 ipoglicemie clinicamente significative su 20 (75,0%). In riferimento alle principali categorie considerate nell'analisi di prevenibilità, 42 casi (84,0% delle ADR prevenibili complessive) soddisfacevano i criteri correlati alla 'pratica clinica professionale', 8 (16,0% delle ADR prevenibili complessive) invece i criteri correlati a condotta del paziente (**Tabella 3**). Nessun report era associato a difetti di qualità del farmaco (criteri 5, 6, 17 e 18).

Tabella 2 Risultati della valutazione di prevenibilità delle ADR.

Valutazione prevenibilità	N casi	%
Prevenibile	50	72.5
Non prevenibile	13	18.8
Non valutabile	6	8.7
<i>Totale</i>	<i>69</i>	<i>100.0</i>

Tabella 3 Valutazione dei fattori di rischio delle ADR e criteri di serietà soddisfatti.

Fattore di rischio	Life-threatening	Ospedalizzazione	Altra condizione clinicamente significativa	Totale
Pratica clinica professionale (dose-correlato)	3	25	14	42
Interazione farmaco-farmaco specificata in RCP e FI	2	20	11	33
Controindicazione farmaco-malattia specificata in RCP e FI	1	4	2	7
Errore di somministrazione	-	-	1	1
Errore di prescrizione	-	1	-	1
Comportamento del paziente	-	7	1	8
Problemi di dieta e nutrizionali	-	6	-	6
Errore di somministrazione	-	-	1	1
Stile di vita non adeguato	-	1	-	1
<i>Totale</i>	<i>3</i>	<i>32</i>	<i>15</i>	<i>50</i>

Pratica clinica professionale

Tutti i casi di ipoglicemia grave giudicati prevenibili e soddisfacenti i criteri inclusi nella categoria 'pratica clinica professionale' erano correlati al dosaggio del farmaco. Il più comune fattore esplicativo della prevenibilità delle ADR era l'interazione farmaco-farmaco specificata nei documenti tecnici (RCP e foglietto illustrativo) (n=33; 66,0%), uso inappropriato del farmaco in pazienti con particolari condizioni cliniche (n=7; 14,0%). Errori di dosaggio (n=1; 2,0%) e duplicazione terapeutica (n=1; 2,0%) erano riportati in misura marginale. In particolare, le interazioni note farmaco-farmaco includevano 2 casi *life-threatening*, 20 ospedalizzazioni e 11 casi 'clinicamente significativi'. Le interazioni più comuni erano quelle con salicilati (n=14), β -bloccanti (n=10) e antibiotici (n=6). Inoltre, interazioni erano riportate con FANS (n=1), gemfi-

Tabella 4 Fattori di rischio correlati a pratica clinica professionale e a comportamento del paziente.

Fattore di rischio	Totale
Pratica clinica professionale (dose-correlato)	42
Interazione farmaco-farmaco specificata in etichetta	33
Uso concomitante di salicilati	14
Uso concomitante di β -bloccanti	10
Uso concomitante di claritromicina	2
Uso concomitante di levofloxacina	2
Uso concomitante di sulfamidici	1
Uso concomitante di gemfibrozil	1
Uso concomitante di azitromicina	1
Uso concomitante di pentossifillina	1
Uso concomitante di FANS	1
Controindicazione farmaco-malattia specificata in RCP e FI	7
Paziente con insufficienza renale	7
Errore di somministrazione	1
Errore di posologia	1
Errore di prescrizione	1
Duplicazione terapeutica	1
Comportamento del paziente	8
Problemi di dieta e nutrizionali	6
Farmaco assunto a stomaco vuoto	6
Errore di somministrazione	1
Errore di posologia	1
Stile di vita non adeguato	1
Scarsa aderenza del paziente alla terapia medica	1
Totale	50

brozil (n=1) and pentossifillina (n=1). Sette report, comprendenti 1 caso *life-threatening*, 4 ospedalizzazioni e 2 casi clinicamente significativi, riguardavano pazienti con condizione clinica documentata di insufficienza renale (categoria: controindicazione farmaco-malattia indicata nei documenti tecnici), una nota controindicazione per la terapia antidiabetica con gliclazide (**Tabella 4**).

Comportamento del paziente

Otto casi di ipoglicemia grave (16,0% dei casi prevenibili totali) sono stati valutati come riconducibili a particolare condotta del paziente. La netta maggioranza dei casi era rappresentata da una non adeguata corrispondenza tra regime terapeutico prescritto dal medico e terapia sostenuta nella pratica dal paziente (non-compliance), ad esempio assunzione del medicinale antidiabetico a stomaco vuoto (n=6), errore di posologia (n=1) o scarsa aderenza al trattamento (non ulteriormente specificato) (n=1). Degli 8 casi considerati, 7 avevano causato ospedalizzazione, 1 caso era ' clinicamente significativo'.

Discussione

L'ipoglicemia è la più comune complicazione della terapia antidiabetica; ciascun paziente diabetico, nel lungo decorso della malattia, rischia di incorrere in un episodio ipoglicemico. L'incidenza di ipoglicemia grave in Italia è stata stimata a circa il 9%/anno [10], con un incremento fino al 14,9%/anno negli anziani, la cui gestione è complicata da comorbilità, mortalità, terapie concomitanti e indebolimento cognitivo. L'ipoglicemia ha conseguenze negative gravi, sia nel breve termine che nel lungo termine, come tachicardia, disordini neurologici e minore aspettativa di vita. In aggiunta alle conseguenze cliniche, problemi addizionali sono rappresentati da una peggiore percezione dello stato di salute da parte del paziente, peggioramento dello stato psicologico e un maggiore timore di ricorrenze dell'ADR.

In Italia, il 60% dei pazienti diabetici intervistati in un'indagine del 2013 si è dichiarato preoccupato relativamente alla possibilità di occorrenza di ipoglicemie. L'indagine

ha mostrato che tale timore era condiviso dai familiari, con una percentuale del 64% di intervistati che ha manifestato preoccupazione relativamente al rischio di occorrenza di episodi ipoglicemici a danno dei loro cari [11, 12]. L'ipoglicemia è una spada di Damocle, un rischio da tenere sempre in considerazione una volta che il trattamento antidiabetico è stato iniziato, e richiede una costante e attenta vigilanza per tutto il corso della terapia. Il primo aspetto da considerare nel trattamento dei pazienti diabetici è la promozione di uno stile di vita sano. Molti pazienti hanno la percezione che elementi chiave della loro cura, come ansia e dieta, non siano sufficientemente ed esaurientemente discussi con il proprio medico curante, e che non sia prestata un'adeguata attenzione agli aspetti psicologici conseguenti alla condizione di malato, limitando così la possibilità che gli stessi pazienti possano svolgere un ruolo più attivo nella gestione della loro terapia [13].

L'impatto economico dell'ipoglicemia è altresì considerevole: un singolo ricovero costa quanto un intero anno di terapia antidiabetica [14]. I dati mostrano che i costi complessivi per un'ipoglicemia grave in Italia sono pari circa a 22.772.316 €; la quota maggiore della spesa annua totale è da correlare ai costi di ammissione ospedaliera (20.919.736 €), con un costo medio per ogni episodio ipoglicemico grave di 1911 € [15].

Alcuni casi di ipoglicemia grave potrebbero essere anche correlati a errori dei medici o dei pazienti, o anche al semplice regime terapeutico impiegato. Per tali ragioni, cliniche, economiche e sociali, è da ritenersi importante un'indagine che consenta di analizzare le possibili cause e di scoprire se eventualmente le ipoglicemie sono eventi potenzialmente prevenibili.

Questo studio retrospettivo ha valutato la prevenibilità di ipoglicemie correlate all'uso di gliclazide, sulla base di dati reali provenienti dall'Italia. Lo studio rivela che il 72,5% delle ipoglicemie gravi correlate a gliclazide, riportate in Italia nel quinquennio 2012-2016, poteva essere evitato. Considerando esclusivamente le ipoglicemie prevenibili, si è evidenziato che una percentuale dell'84% era dovuta a impiego di farmaci controindicati, dosaggi non corretti o una inappropriata scelta dell'antidiabetico alla luce delle condizioni cliniche del paziente; pertanto queste ADR erano valutabili come conseguenza di errori medici. La non-compliance del paziente al trattamento terapeutico era correlato al 16% delle ipoglicemie prevenibili.

Limitazioni dello studio sono costituite, in particolare, dalla possibilità che alcune informazioni sui casi siano incomplete e dalla impossibilità di disporre di dati di follow-up, considerando la metodologia retrospettiva dello studio.

Inoltre, i risultati dello studio potrebbero essere influenzati da un possibile *underreporting*, nell'ambito del sistema di segnalazione spontanea delle ADR.

I risultati evidenziano che una netta maggioranza delle ipoglicemie gravi considerate poteva essere evitata. Perché questo? L'uso di farmaci controindicati in concomitanza a gliclazide o l'utilizzo in pazienti con insufficienza d'organo suggeriscono una limitata conoscenza da parte del medico delle specifiche di sicurezza del farmaco e/o delle caratteristiche del paziente. La non-compliance potrebbe essere conseguenza di una insufficiente consapevolezza del paziente sui rischi associati a una scarsa aderenza alle indicazioni mediche, talvolta derivante da una scarsa comunicazione con il medico, o a errori o dimenticanze, nei casi di assunzione inavvertita di dosi di farmaco in eccesso o a stomaco vuoto.

Da questo studio retrospettivo scaturiscono molteplici spunti. Principalmente, noi riteniamo che la comunicazione medico-paziente svolga un ruolo decisivo nella prevenzione di queste ADR. I pazienti andrebbero stimolati e maggiormente educati a mettere al corrente i loro medici curanti di tutti i farmaci di cui fanno uso e a descrivere accuratamente la loro storia medica.

Dall'altro lato, i professionisti sanitari dovrebbero ponderare attentamente tutte le alternative terapeutiche disponibili per il trattamento del diabete ed essere capaci di scegliere la terapia migliore sulla base delle caratteristiche dei singoli pazienti. Inoltre, una revisione periodica della terapia da parte del medico è da ritenersi essenziale per la rilevazione di eventuali deviazioni rispetto alla terapia prescritta o di variazioni delle condizioni cliniche del paziente e, soprattutto, per rinforzare la comunicazione con il paziente stesso.

In conclusione, un'adeguata e periodica revisione medica della terapia, combinata ad una migliore educazione del paziente, può accrescere in maniera significativa la consapevolezza di medici e pazienti. I benefici sarebbero clinici, sociali (migliore percezione dello stato di salute e minore timore della malattia, sia per i pazienti che per le loro famiglie) ed economici, considerando i più bassi tassi di ospedalizzazione e dei costi correlati.

Bibliografia

- [1] Nickel CH, Ruedinger JM, Messmer AS, et al. Drug-related emergency department visits by elderly patients presenting with non-specific complaints. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013; 21: 15.
- [2] Rende P, Paletta L, Gallelli G, et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by antihypertensive treatment. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2013; 4 (Suppl. 1): S47-S50.
- [3] Beijer HJM, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science.* 2002; 24(2): 46-54.
- [4] Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: Observational study. *Quality and Safety in Health Care.* 2003; 12(4): 280-285.
- [5] Perrone V, Conti V, Venegoni M, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: A retrospective 2-year characterization. *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 2014; 6: 505-514.
- [6] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New England Journal of Medicine.* 2011; 365(21): 2002-2012.
- [7] Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetologica.* 2015; 52(5): 845-853.
- [8] Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25(3): 245-254.
- [9] Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Publication WHO 2014.
- [10] Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al. HYPOS-1 Study Group. Incidence and correlates of hypoglycaemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 study. *J Diabetes Metab.* 2014; 5: 344.
- [11] Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al. Diabetes attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabetic Medicine.* 2013; 30(7): 767-777.
- [12] Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RIG. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabetic Medicine.* 2013; 30(7): 778-788.
- [13] Holt RIG, Nicolucci A, Kovacs Burns K, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Cross-national comparisons on barriers and resources for optimal care-healthcare professional. *Diabetic Medicine.* 2013; 30(7): 789-798.
- [14] Nicolucci A. Ipoglicemia: dimensioni del problema e impatto sul sistema sanitario. *Giornale italiano di Diabetologia e Metabolismo.* 2015; 35: 173-177.
- [15] Veronese G, Marchesini G, Forlani G. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2016; 26(4): 345-351.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

IL PROBLEMA DEI DUPLICATI DI LETTERATURA DA RNF

The issue of literature duplicates from Italian Pharmacovigilance Network

Silvia D'Onofrio, Enrico Magni¹

Progetto di stage svolto presso ¹ASGENIA Srl, Via dell'Oca 27, 00186 Roma

Parole chiave

Literature duplicates
Pharmacovigilance network
Scientific literature

Abstract

Background As expected from GVP 6, Pharmaceutical Companies are required to monitor the scientific literature systematically in order to identify new drug safety signals. They must identify and register ICSR from spontaneous reports or post-authorization non-interventional studies. If more medicines are mentioned in the publication, only those that are identified by the author of the publication and who have at least a possible causal relationship with the suspect adverse reaction should be taken into account. Pharmaceutical companies must monitor all active substances for which they hold a marketing authorization in the EU market. The articles must not be considered for the creation of an ICSR if the suspect drug is not a medicinal product of their membership. In the absence of a specified product, Companies must realize ICSR considering active substances of their relevance.

Objective All Marketing Authorization Holders are required to enter all reports of suspect adverse reactions related to Italian cases published in the literature and not covered by the monitoring service of literature by the EMA provided for by Article 27 of Regulation (EC) No. 726/2004 in the National Pharmacovigilance network. Since December 2015, all cases made are visible for all. Therefore, the problem of identifying duplicates occurred, for service companies as ASGENIA because the interpretation that is often given to a scientific article appears to be different between the various owners to the Marketing Authorization Holders. In recent months, my daily task has been to perform search of literature duplicates in order to identify critical points of this job and resolve them.

Results Every day in ASGENIA we made research of duplicate for individual Pharmaceutical Companies on the database "Safety drugs". The purpose is to identify the literature cases, which have been already processed and then transmitted to Pharmaceutical Companies. First of all, the references of the source numbers are compared to assess possible duplicates of each other and then on each card a double investigation in the database is made. The first for title of the scientific article and the second for first author, in order to avoid errors due to incorrect transcription of references. Possible duplicates are analyzed one by one, considering the equality of references, patient data, drug and adverse reactions.

Conclusions It is sometimes complicated for companies as ASGENIA do research of duplicates. In fact cards duplicate between them have often adverse reactions encoded differently or drugs that are sometimes considered suspect and other concomitant. Therefore, the search may not be easy, which is why it always requires a comparison between two operators. In order to avoid many duplicates, Pharmaceutical Companies should not re-enter the same cases made from other companies in the network, but AIFA imposes this system. If Pharmaceuticals Companies take a literature case from the Pharmacovigilance network and process it, what is the meaning of reinsert later the same case, in their own name in RNF?

Introduzione

La farmacovigilanza rappresenta quell'insieme di attività, volte ad identificare, caratterizzare o quantificare il livello di rischio per ogni singolo medicinale, con lo scopo di assicurare che il profilo rischio beneficio di un farmaco sia sempre a favore del beneficio. Negli ultimi anni la legislazione Europea ha subito alcuni cambiamenti in termini di farmacovigilanza, i quali hanno portato alla nascita di due importanti decreti:

- Regolamento UE 1235/2010: modifica il Regolamento CE n. 726/2004 che istituisce procedure per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali ed istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (EMA).
- Direttiva 2010/84/UE: modifica la Dir. 2001/83/CE sul codice comunitario dei medicinali umani (attuato in Italia con il decreto legge 219/06).

Lo scopo della nuova normativa è quello di implementare la salute pubblica, ridurre per quanto possibile le reazioni avverse da farmaci (ADR) e migliorarne l'utilizzo. Inoltre con la nuova legislazione, vengono chiariti i ruoli e le responsabilità dei detentori all'autorizzazione in commercio, assicurando così un forte e rapido sistema decisionale ed implementando inoltre l'informazione pubblica [1].

I detentori di autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder*, MAH), secondo quanto previsto dalla nuova normativa di farmacovigilanza, hanno differenti responsabilità alle quali assolvere e, tra queste, quella di riuscire a realizzare un sistema di farmacovigilanza equivalente a quello detenuto dall'AIFA. Le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) sono delle linee guida che aiutano ad attuare i requisiti legali della nuova legislazione sulla farmacovigilanza. In particolare, la GVP 6 risponde ai requisiti legali del titolo IX della direttiva 2001/83/CE e del capitolo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004, applicabili alle autorità competenti degli Stati membri, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e all'Agenzia dei medicinali per quanto riguarda la raccolta, la gestione dei dati e la segnalazione di sospette reazioni avverse [2]. I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza gli *Individual Case Safety Report* (ICSR), ossia i casi realizzati a partire da segnalazioni spontanee di ADR. Tuttavia, la segnalazione spontanea non è l'unico metodo di valutazione del rischio di un medicinale. Un'altra fonte significativa di informazione è rappresentata dallo screening della letteratura scientifica. I MAH sono tenuti ad effettuare una revisione sistematica della letteratura medica, non meno frequentemente di una volta alla settimana. Le segnalazioni di sospette ADR dalla letteratura scientifica e medica, compresi gli abstract relativi a meeting e progetti di manoscritti, devono essere rivisti e valutati dai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio per identificare e registrare ICSR provenienti da segnalazioni spontanee o da studi non interventistici post-autorizzazione. Se nella pubblicazione vengono menzionati diversi medicinali, solo quelli identificati dall'autore della pubblicazione come aventi almeno una possibile relazione causale con la sospetta ADR devono essere considerati per la creazione di un caso. Le aziende farmaceutiche devono monitorare tutte le sostanze attive per le quali dispongono di un'autorizzazione di immissione in commercio sul mercato dell'UE. Gli articoli non devono essere considerati per creare un ICSR se il farmaco sospetto non è un medicinale di loro appartenenza. In mancanza di un farmaco identificato, le aziende devono realizzare ICSR considerando le sostanze attive a meno che non siano presenti ragioni di esclusione:

- per gli ICSR individuati nella letteratura scientifica e medica che hanno origine in un paese in cui un'azienda detiene un'autorizzazione all'immissione in commercio ma non ha mai commercializzato il medicinale;
- per ICSR di letteratura che provengono da un'analisi di un database di un'autorità competente all'interno dell'UE. I requisiti di segnalazione rimangono per quei ICSR, basati sull'analisi di un database di autorità competente ma al di fuori dell'UE;
- per articoli di letteratura che presentano analisi dei dati da banche dati pubblicamente disponibili o che riassumono i risultati degli studi post-autorizzazione.

Un ICSR può essere creato solo se sono disponibili almeno le seguenti informazioni:

- identificazione del paziente: iniziali e/o data di nascita e/o età e/o sesso,
- identificazione di una fonte,
- Identificazione ADR,
- identificazione del farmaco sospetto.

Come previsto dal regolamento (CE) n. 726/2004, a partire dal 1° settembre 2015 l'EMA svolge un monitoraggio sistematico della letteratura medica selezionata, per segnalazioni di sospette reazioni avverse contenenti determinate sostanze attive. È inoltre previsto che l'EMA si impegni a registrare i singoli casi nel database Eudravigilance nel formato elettronico previsto per la segnalazione di reazioni avverse. Pertanto, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio non sono tenuti ad inserire nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le sospette reazioni avverse relative ai casi italiani menzionati nell'elenco della letteratura medica controllata dall'EMA [3]. Come previsto dalla GVP 6, le aziende farmaceutiche sono tenute ad inserire gli ICSR derivanti dalla screening della letteratura scientifica in RNF. Da dicembre 2015 i casi inseriti in rete sono visibili per tutti. Pertanto è insorto il problema dell'identificazione di duplicati che aggrava molto il lavoro di società di servizi come ASGENIA. La maggior parte delle volte infatti questo compito non risulta essere semplice perché l'interpretazione che viene data ad un articolo scientifico può essere diversa tra i vari titolari di autorizzazione all'immissione in commercio.

Scopo del presente lavoro era di eseguire ricerche giornaliere per i duplicati di letteratura in modo da identificare le criticità del lavoro e trovare un metodo di attuazione sempre più veloce ed efficace.

Metodi

Giornalmente in ASGENIA viene effettuata una ricerca dei duplicati di letteratura per ogni singola azienda cliente, facendo uso del database aziendale "Safety drugs". La finalità di questa attività è di identificare i casi di letteratura che sono stati già processati e trasmessi alle aziende farmaceutiche. Si inizia con la creazione di un file Excel comprensivo di tutti i casi di letteratura scaricati dalla rete al giorno 0. Una volta che si hanno a disposizione le schede, la prima cosa che si fa è compararne le referenze, in modo tale da individuare subito quelle duplicate nello stesso giorno. In secondo luogo, si identificano le aziende farmaceutiche che hanno inserito il caso in rete e quelle alle quali il caso deve essere inviato. Poi per ogni singola scheda si realizzano ben due ricerche in database, la prima utilizzando una parola chiave presente nel titolo dell'articolo scientifico, e la seconda utilizzando il cognome del primo autore dell'articolo. Una singola ricerca infatti potrebbe essere fallace a causa del fatto che molto spesso le referenze dell'articolo scientifico vengono trascritte indistintamente in italiano o in inglese, e che potrebbero essere presenti errori nella trascrizione.

Il procedimento completo poi viene svolto in database; dopo aver effettuato l'accesso si entra in una sezione specifica "Case process" e poi in un'altra "Case data entry".

Figura 1
Schermata del software per la ricerca di duplicati.

Si effettua un click sul tasto import ed allora appare una pagina con una sezione della “*primary source*” ossia “*country*”. Nel campo *country* va inserito “Italia” in modo tale da dare il comando al database di individuare tutti i casi di letteratura italiani. Nella sezione “*literature reference*” vanno inserite invece, tra due percentuali (che danno il comando al database di cercare tutti gli articoli che hanno incluse quelle parole) una parola chiave del titolo dell’articolo scientifico e poi in secondo luogo il cognome del primo autore (**Figura 1**). Il database in tal modo identifica tutti i possibili duplicati, i quali devono essere poi interpretati singolarmente da due operatori. Questo compito può risultare complicato a causa del fatto che i casi inseriti in rete sono frutto dell’interpretazione di un articolo da parte di un’azienda e quindi potrebbero essere realizzati in modo differente. In ogni caso la procedura da eseguire è standard e prevede la comparazione delle referenze dell’articolo, dei dati del paziente, dei farmaci sospetti ed infine delle ADR. Due duplicati non hanno sempre gli stessi farmaci codificati; è possibile trovarne di più o di meno, ed è possibile trovare in un duplicato farmaci codificati come sospetti e nell’altro gli stessi farmaci codificati invece come concomitanti. La stessa cosa può succedere con le ADR.

Esempio 1: Analizziamo due schede considerate duplicate. Queste hanno identiche referenze e lo stesso paziente (identificato tramite sesso ed età). In una le reazioni avverse codificate sono: ipotensione, ipossiemia ed overdose da farmaci; nell’altra invece sono ipotensione ed overdose da farmaci. Inoltre nella prima scheda viene codificato come sospetto solo un farmaco, mentre nella seconda ne vengono codificati due.

Esempio 2: Molti duplicati hanno differenti codifiche della gravità dell’evento avverso. Infatti, accade che alcune aziende dopo la lettura dell’articolo scientifico, attribuiscono ad esempio la morte del paziente all’evento avverso ed altre no. Dunque in alcuni duplicati la serietà potrebbe essere “ospedalizzazione prolungata” e in altri “morte”. Non tutti i casi però devono essere interpretati con flessibilità, alcuni infatti sono realizzati su sistemi di report spontanei di dati che non sono soggetti a alcun tipo di interpretazione; ciò significa che per essere considerati duplicati con un’altra scheda devono avere gli stessi farmaci e le stesse reazioni avverse codificate.

Accade anche spesso che alcuni casi di letteratura vengano inseriti in rete con degli errori, i quali seppur facilmente identificabili, possono portare ad escludere due schede come duplicate pur essendo tali. Spesso ci sono errori di discriminazione di genere ed in questi casi le schede vengono ugualmente processate e trasmesse alle aziende clienti, ma gli errori vengono comunicati via e-mail.

Può succedere inoltre che, dalla ricerca dei duplicati, emerga che una scheda sia duplicata di più schede. Se i casi trovati sono identici, allora si considera duplicata con la scheda precedente in ordine cronologico ma ci sono casi particolari per i quali non si applica questa procedura.

Esempio 3: In una scheda viene codificata come ADR rash cutaneo, in un’altra scheda identica alla prima viene codificato come evento avverso il prurito. Questi due casi così come realizzati non possono essere considerati duplicati. È possibile però trovare un’altra scheda identica alle prime due e che abbia entrambe le reazioni avverse precedenti codificate, ossia rash e prurito. In questo caso, quest’ultima scheda può essere considerata duplicata con le due schede sopra descritte.

Dopo l’identificazione dei duplicati, si realizzano degli estratti dei file Excel per ogni singola azienda cliente nei quali sono presenti solo i casi di letteratura scaricati dalla rete nello stesso giorno della ricerca. Viene creata una colonna nella quale vengono trascritti tutti i numeri delle schede duplicate relative ai casi di letteratura con accanto il day 0 (ossia il giorno nel quale i file sono stati scaricati dalla rete).

Infine quando tutti i casi vengono processati e trasmessi, vengono inviate email con commenti e gli estratti di letteratura alle varie aziende clienti.

Risultati

Si riporta di seguito l’esempio di un articolo scientifico che ha generato differenti ICSR e dunque è stato oggetto di numerose ricerche di duplicati di letteratura.

Questo articolo descrive i casi di tre donne in gravidanza (3 casi), le quali hanno ricevuto un trapianto renale a causa di nefrite lupica. Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una malattia che colpisce prevalentemente le donne in età fertile senza alcuna influenza sulla fertilità. I clinici hanno spesso affrontato tutti i problemi che si verificano durante la gravidanza in SLE. Infatti, l'incidenza di aborti spontanei, la morte perinatale e la prematurità nei pazienti con SLE e in particolare in quelli con nefrite lupica (LN) sono più elevati di quelli previsti in donne in gravidanza sane.

“In May 1998, a 28-year-old nulliparous patient, with end-stage kidney disease secondary to LN received a living-related kidney transplant from her mother after three years of haemodialysis. Immunosuppression consisted of prednisone, cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF). Graft function was excellent with serum creatinine between 1.1 and 1.3 mg/dl and normal urine analysis. She was hypertensive, which was in good pharmacological control with ACE-inhibitors. During the follow-up, she never experienced acute rejection episodes or SLE flares. Antinuclear antibodies (ANA) were positive at low titers, complement fractions, anti DNA, anti Ro, anti La and aPL were constantly negative. When the patient declared her intention to become pregnant MMF was switched to azathioprine and ACE-inhibitor to alpha methyl dopa. She continued the usual dose of prednisone, 5 mg/day, without further changes. The patient conceived in April 2002, four years after renal transplant. Aspirin was added to the immunosuppressive and anti-hypertensive therapy at conception. During the third trimester of pregnancy she developed pre-eclampsia with rising blood pressure, edema, 10 g/day proteinuria and increase in serum creatinine up to 2.2 mg/dl. A Caesarean section was performed at week 34. She delivered a 1730 g healthy newborn female who required assistance in breathing for two weeks. Within a few months after delivery, the clinical situation of the patient returned to basal. Between 2006 and 2008 the patient experienced three miscarriages between four and 12 weeks of gestation. In December 2008 she was again pregnant and aspirin was added to the therapy within the first trimester of pregnancy. Uterine artery doppler failed to reveal any uterine artery notch. Pre-eclampsia developed at the end of the third trimester of pregnancy associated with an increase in serum creatinine up to 2.1 mg/dl, nephrotic range proteinuria and worsened hypertension. The pregnancy was terminated on the 38th week with a caesarean section. The patient gave birth to a 2200 g healthy baby girl. During the post partum pre-eclampsia symptoms receded and MMF was substituted with azathioprine in her immunosuppressive regimen. The patient was last seen in September 2014, four years after the second delivery and 16 years after renal transplantation; her serum creatinine was around 1.3-1.5 mg/dl, and proteinuria was absent. She continued immunosuppressive therapy with steroids, cyclosporine and MMF and ACE inhibitors” [4].

Per il caso numero uno sono stati realizzati diversi ICSR. Come possiamo vedere infatti, la donna in questione ha avuto due gravidanze e tre aborti, così ha sviluppato diversi eventi avversi nel corso della sua vita. Possiamo analizzare alcune schede create per il caso in questione (**Figura 2 e 3**).

In questo caso le aziende farmaceutiche riportano solo il sesso del paziente, senza specificarne l'età (anche se è presente nell'articolo). Inoltre codificano le stesse reazioni avverse, con la differenza però che la seconda azienda compila brevemente anche il campo della descrizione degli eventi avversi.

Di seguito viene riportata la parte della scheda riguardante i farmaci sospetti per la società 1, che risultano essere identici a quelli della società 2 (**Figura 4**). Entrambe le aziende farmaceutiche hanno codificato alcuni esami di laboratorio eseguiti dal paziente, come mostrato nelle **Figure 5 e 6**. Pertanto, le reazioni avverse, i farmaci e i test ematici codificati (in particolare lo stesso valore della creatinina nel sangue: 2,1 mg/dL), confermano che le due schede sono duplicate tra loro e che questo ICSR è correlato alla parte del testo sottolineato nell'articolo sopra citato.

A proposito di questo caso sono stati creati molti ICSR e alcuni di essi hanno come paziente il bambino nato prematuro invece che la madre. In questi casi particolari, si è fatto riferimento alla somministrazione di farmaci per via trans-placentale. Le

COMPANY 1

Figura 2
Una sezione di un “Authority number” in cui vengono riportati gli eventi (evidenziati dal rettangolo giallo).

Iniziali			
Nome:	Cognome:	Sesso: F	Età:
Data di nascita:			
Peso (kg):		Altezza (cm):	
Data Insorgenza Reazione:		Attribuzione d'ufficio:	
Stato di gravidanza:			
Eta' Gestazionale al momento della reazione:			
Soggetto a Rischio/Operatore Servizio Essenziale:			
Origine Etnica:			
Malattie/Interventi subiti Storia dei farmaci assunti			
DATI DEL GENITORE			
Iniziali Genitore:			
Malattie/Interventi subiti			
Storia dei farmaci assunti			
REAZIONE AVVERSA			
Reazioni avverse:			
10036485 Pre-eclampsia			
10036590 Estrema immaturità del neonato, di peso 2000-2499 grammi			
10073513 Esposizione a farmaci in corso di gravidanza			
Descrizione delle reazioni e diagnosi:			
Gravità della reazione: GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE			
Esito: NON DISPONIBILE			

COMPANY 2

Figura 3
Una sezione di un “Authority number” in cui vengono riportati gli eventi (evidenziati dal rettangolo giallo).

Iniziali			
Nome:	Cognome:	Sesso: F	Età:
Data di nascita:			
Peso (kg):		Altezza (cm):	
Data Insorgenza Reazione:		Attribuzione d'ufficio:	
Stato di gravidanza:			
Eta' Gestazionale al momento della reazione:			
Soggetto a Rischio/Operatore Servizio Essenziale:			
Origine Etnica:			
Malattie/Interventi subiti Storia dei farmaci assunti			
DATI DEL GENITORE			
Iniziali Genitore:			
Malattie/Interventi subiti			
Storia dei farmaci assunti			
REAZIONE AVVERSA			
Reazioni avverse:			
10036485 Pre-eclampsia			
10036590 Estrema immaturità del neonato, di peso 2000-2499 grammi			
10073513 Esposizione a farmaci in corso di gravidanza			
Descrizione delle reazioni e diagnosi: On an unspecified date the patient developed Pre-eclampsia, [...] experienced drug exposure during pregnancy, extreme immaturity, 2,000-2,499 grams			

COMPANY 1/COMPANY 2

Figura 4

Una sezione di un "Authority number" in cui vengono riportati i farmaci sospetti (evidenziati dal rettangolo giallo).

SM/PA SOSPETTI	
Principio attivo	PREDNISONE
Il farmaco è stato utilizzato nell'ambito di:	
Reazione prevista nel foglio illustrativo:	
Miglioramento dopo la sospensione del farmaco:	
Relazione tra farmaco e reazione:	
Il farmaco è stato sospeso:	
Forma Farmaceutica:	
Dosaggio:	5 MELLIGRAMM
Frequenza:	QUOTIDIANA
Via di somministrazione:	
Via di somministrazione(Genitore):	
Le reazioni avverse sono il risultato di:	
Durata della terapia: dal al	
Attribuzione d'ufficio: NO	
Periodo:	
Ripresa del farmaco:	
Motivazione:	
Indicazioni per cui il farmaco è stato usato: 10054950 Terapia con farmaco immunosoppressivo	

COMPANY 1

Figura 5

Una sezione di un "Authority number" in cui vengono riportati gli esami di laboratorio eseguiti e gli esiti (evidenziati dal rettangolo giallo).

1) Esame: Creatinina ematica	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Blood creatine 1.5 Mg milligram(s)
2) Esame: Creatinina ematica	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Blood creatine 2.1 Mg milligram(s)
3) Esame: Estrema immaturità del neonato, un peso anomalo a nascita	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	
4) Esame: Proteinuria	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	
5) Esame: Rilevamento della pressione arteriosa	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN MAX	
Altre informazioni: N	

COMPANY 2

Figura 6

Una sezione di un "Authority number" in cui vengono riportati gli esami di laboratorio eseguiti e gli esiti (evidenziati dal rettangolo giallo).

1) Esame: Creatina ematica	
Data Esame:	
Risultato: 2.1 MILLISEGNI	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	fino a 2.1 mg/dl
2) Esame: Creatina ematica	
Data Esame:	
Risultato: 1.5 MILLISEGNI	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Valori compresi tra 1.3 e 1.5 mg/dl (Settembre 2014)
3) Esame: Pressione arteriosa	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Durante la pre-eclampsia
4) Esame: Estrema immaturità del neonato, di peso 2000-2499 grammi	
Data Esame:	
Risultato: 2200 GRAMMI	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	
Altre informazioni: N	
Commento e/o Informazioni Aggiuntive:	Peso del neonato alla nascita: 2200 g.
5) Esame: Proteinuria	
Data Esame:	
Risultato:	
Valori di riferimento: MIN - MAX:	

aziende farmaceutiche hanno realizzato ICSR sia per i due diversi casi di gravidanza, sia per i tre aborti, in quanto tutti possono essere correlati all'uso di farmaci da parte del paziente.

Discussione

La ricerca dei duplicati da RNF è un compito giornaliero svolto da società di servizio come ASGENIA. Tutti i detentori di autorizzazione in commercio hanno l'obbligo di inserire in rete i report di sospette reazioni avverse di casi italiani pubblicati nella letteratura e non coperti dal servizio di monitoraggio effettuato dall'EMA previsto dall'articolo 27 del Regolamento europeo n. 726/2004. Da dicembre 2015, i casi inseriti in rete sono visibili per tutte le aziende farmaceutiche. Questa decisione presa dall'AIFA genera molti dati non necessari e aumenta il carico di lavoro per società di servizio ed aziende farmaceutiche. Inoltre la difficoltà nell'interpretazione dei dati può causare errori nella ricerca, motivo per il quale tale deve essere effettuata sempre da due operatori. Non c'è motivo per il quale le aziende farmaceutiche debbano reinserire gli stessi casi creati da altre aziende in rete, ma purtroppo questo sistema viene imposto dall'AIFA. È stato chiesto all'AIFA di confermare questo meccanismo che agli occhi di tutti è inutile e dispendioso, ma una vera risposta ancora non c'è stata.

Bibliografia

- [1] Linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP) Modulo VI - Literature reports - Case reports pubblicati nella letteratura scientifica.
- [2] Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004.
- [3] Direttiva 2010/84 / UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010.
- [4] Campise M, Giglio E, Trespidi L, Messa P, Moroni G. Pregnancies in women receiving renal transplant for lupus nephritis: description of nine pregnancies and review of the literature. *Lupus*. 2015; 24(11): 1210-1213.

RIASSUNTI DELLE RELAZIONI FINALI DEI PROGETTI DI RICERCA SVOLTI DAGLI STUDENTI NELL'AMBITO DEL TIROCINIO FORMATIVO DEL MASTER PER L'ANNO ACCADEMICO 2015-2016

Disproportionality analysis of adverse cardiovascular reactions of macrolide and fluoroquinolone antibiotics based on the WHO spontaneous reporting database

Andriani LA, Melis M¹, Motola D

Training held at Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Unit of Pharmacology, University of Bologna, Bologna, Italy.

¹Emilia-Romagna Region, Bologna, Italy

ABSTRACT

Introduction: Macrolides and fluoroquinolones are used worldwide since decades. However, new safety concerns arising from recent case reports and observational studies have suggested a possible association between the exposure to these drugs and the onset of cardiovascular adverse reactions. To date, results were sometimes conflicting. The aim of the present study is to provide the contribution of real-life data onto the ongoing discussion about cardiovascular toxicity of both macrolides and fluoroquinolones by a disproportionality analysis of data from VigiBase, the WHO database of spontaneous ADRs reporting.

Methods: Data were retrieved from VigiBase until 31st May 2016. Macrolides and fluoroquinolones were compared to amoxicillin, as a class and individual drugs, by using the Reporting Odds Ratio (ROR) (with 95% CIs and p value) to assess the strength of the potential drug-reaction association. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was used to classify ADRs: only those belonging to the System Organ Class (SOC) 'cardiac disorders' and 'vascular disorders' were considered. Furthermore, it was verified whether the specific MedDRA_PT (Preferred Term) was acknowledged in the Summary of Product Characteristics (SPC) of the corresponding drug. Macrolides were then assessed versus fluoroquinolones to clarify which antibiotic class was more prone to causing cardiac ADRs.

Results: Six thousand eight hundred and ten reports were retrieved; 62% of them were serious and 35% concerned female. For both macrolides and fluoroquinolones, significant RORs for 'Atrial fibrillation' and 'Arrhythmia' versus amoxicillin were identified. In addition, some disorders of ventricle rhythm, such as *Torsades des pointes*, reached significance. Furthermore, macrolides showed a significant positive association to 'Bradycardia' and 'Cardiac arrest'. Analyzing macrolides versus fluoroquinolones, the former resulted more frequently associated with 'Atrial' or 'Ventricular fibrillation' than fluoroquinolones. Azithromycin, clarithromycin and levofloxacin were listed more frequently in association to cardiac ADRs, but also moxifloxacin and ciprofloxacin were often reported.

Conclusion: Beyond the limitations of the study method, these findings highlighted that macrolides and fluoroquinolones could influence cardiac rhythm and induce life-threatening diseases, particularly in patients with underlying cardiovascular risk factors. Although these ADRs seem to be not common, they have a notable impact on clinical practice because of the huge number of the exposed subjects.

Keywords: Macrolides, Fluoroquinolones, Pharmacovigilance, Cardiovascular safety, Disproportionality.

Off-label drugs in the cancer institute “Giovanni Paolo II” Bari: data analysis and the implementation of the procedure

Mariacristina Angelelli, Patrizia Nardulli

Training held at Pharmacy, Cancer Institute “Giovanni Paolo II” IRCCS Bari, Italy

ABSTRACT

Background: Off-label refers to the use in clinical practice of drugs already registered, but differently prescribed by the provisions in the technical specifications approved by the Ministry of Health. It often concerns widely known molecules, but for which new scientific evidences suggest that they should be used even in clinical situations not covered by the technical specifications of the drug.

Objective: One of the clinical areas where off label drugs are most prevalently used is cancer. In particular, the most recurrent pathologic requests in oncological and haematological cancers have been taken into consideration to assess all the reasons for which off label anti cancers medicines are used in compliance with the current regulations and the clinical results of therapy performed on the patient. 85 cases of off-label requests (period 2011-2015) have been observed and two most recurrent oncological and haematological pathologies have been identified and an official authorization to examine the medical records of patients has been granted.

Results: Only in 33% of cases, there was an adequate informed consent to the patient. The results showed a great use of off label drugs; only in one case, the therapy could not prevent the patient death due to a highly aggressive and advanced malignancy. In all other cases, the treatment had positive effects on the prognosis and on the quality of life. The clinical area that gave the best results was the haematology: all patients with Hodgkin lymphoma treated in the last year with Brentuximabvedotin + Bendamustine obtained a complete remission of the disease.

Conclusions: The topic of off label use is still controversial in Italy: on the one hand it can promote the clinical trial creating valid therapeutic alternatives for patients, on the other It must be carefully controlled to prevent a disproportionate use that can have important complications both for the health and for the responsibility of the doctor and the Hospital.

Keywords: Off-label, Oncology, Hodgkin lymphoma, Small cell lung cancer, Patient-safety.

Consumption and off-label use of quetiapine in nursing homes in Ticino

Silvia Katuscia Carta, Laura Müller, Alessandro Ceschi

Training held at Centro Regionale di Farmacovigilanza, Clinica di Farmacologia e Tossicologia Clinica EOC, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano

ABSTRACT

Background: In the last decades, atypical antipsychotics have been studied and developed for their characteristic to combine psychiatric disease treating and reduction of adverse reactions as extrapyramidal syndrome. Quetiapine is one of the most prescribed drug of this pharmacological class among elderly population. Inappropriate medication prescription is a common cause of preventable adverse drug events among elderly population where a number between one and two out of three older patients have an increased risk to receive a potentially inappropriate drug compared to general population.

Method: Collection of anonymous data from 15 nursing homes located in different zones of Ticino including: number of total residents, residents taking quetiapine, age, sex, quetiapine daily dosage, indication, prescribing doctors (general practitioner, specialist, hospital physician).

Results: In an elderly population mostly represented by 80-90-year-old residents in nursing homes, 75.1% of quetiapine prescriptions were made by general practitioners. Quetiapine was mostly prescribed for agitation (31.3%) and dementia (27.9%) which are off-label indications. As regards dosage, most of them were under 50 mg/die, much lower than the 200 mg-daily-dosage authorized by Swiss Agency for Therapeutic Products for diseases like schizophrenia or bipolar disorder.

Conclusions: Most of quetiapine prescription comes from general practitioner who tend to prescribe it at a lower dosage and off-label. Increasing the percentage of prescription by psychiatrists or geriatricians would probably lead to a more appropriate prescription of quetiapine.

Keywords: Quetiapine, Off-label, Appropriate prescription, Nursing home, Ticino.

Management and reporting of post-marketing adverse events to medicinal products: the US requirements and their differences with the European ones

Andrea Conte, Valentina Di Giovanni

Training held at Istituto Biochimico Italiano “G. Lorenzini” Spa, Aprilia (LT), Italy

ABSTRACT

Background: To guarantee drug safety, regulatory authorities have been prescribing increasingly demanding and accurate pharmacovigilance (PV) activities for several years, and marketing authorization holders (MAHs) must comply with the PV legislations of all the countries in which their products are authorized. For multinational pharmaceutical companies, this could mean to deal with different PV systems having a duty to fulfill different requirements. To successfully address this issue, the personnel responsible for PV activities should be familiar with the single legislations and with similarities and differences among them.

Objectives: Here we analyse PV legislative references of US, providing a short description of the regulatory authority's organization, and of the postmarketing reporting requirements, comparing them with those in force in the European Union (EU).

Results: We found important analogies but also several differences between US and EU reporting requirements for Individual Case Safety Reports (ICSRs) and periodic reports related to postmarketing products. Moreover, analyzing the reports received during the last calendar year related to four generic medicinal products of which IBI Lorenzini SpA is the MAH, we found that the number of ICSRs which met the criteria to be reported individually and/or in periodic reports to FDA is quite different from that which should be reported to EMA.

Conclusions: Despite the effort to harmonize PV requirements, important differences between US and EU PV systems still persist, and whether these differences may affect drug safety evaluation remains an open question that will require complex studies to be addressed.

Keywords: Pharmacovigilance, FDA, reporting criteria, PADER, PSUR.

The new pharmacovigilance legislation: risk management plan as tool of safety in the context of Public Health. Analysis of Risk Management Plan on Vardenafil for a Generic Application

Valeria Corsa, Laura Pulici

Training held at Doc Generici Srl, Milano, Italy

ABSTRACT

This report aims to present the drawing up and the Authority assessment process of the RMP for the application of a generic medicinal product. This work was born from the legislative duty of companies in developing a pharmacovigilance dynamic document about the safety of their medicinal products. This draft is a work of data collection and has been defined thorough a bibliographical research and by using the resources provided by the Applicant. It starts from the analysis of the last three-years European Commission Report, regarding the European Pharmacovigilance System activities, published in August 2016, that has demonstrated that monitoring and management of medicine's safety for human use throughout their life cycle have been significantly strengthened with the introduction of new pharmacovigilance processes after the new legislation which came into effect in July 2012.

Then the work focuses on the Risk Management Plan (RMP), a document specifically on the safety profile of a medicinal product whose main purpose is to identify the risk minimization measures, necessary to manage both the identified and potential risks in pre- and post-authorization as well as detailing binding commitments on how they will be monitored for safety and actions to be taken to provide evidence where it is lacking.

Finally the RMP of Vardenafil has been filled and assessed in order to test the utility of this tool for the pharmacovigilance.

Keywords: Risk Management Cycle, PRAC, Risk Management Plan, Generic Medicinals.

The issue of literature duplicates from RNF

Silvia D'Onofrio, Enrico Magni

Training held at ASGENIA Srl, Roma, Italy

ABSTRACT

Background: As expected from GVP 6, Pharmaceutical Companies are required to monitor the scientific literature systematically in order to identify new drug safety signals. They must identify and register individual case safety reports (ICSRs) from spontaneous reports or post-authorization non-interventional studies. If more medicines are mentioned in the publication, only those that are identified by the author of the publication and who have at least a possible causal relationship with the suspect adverse reaction should be taken into account. Pharmaceutical companies must monitor all active substances for which they hold a marketing authorization in the EU market. The articles must not be considered for the creation of an ICSR if the suspect drug is not a medicinal product of their membership. In the absence of a specified product, Companies must realize ICSR considering active substances of their relevance.

Objective: All Marketing Authorization Holders are required to enter all reports of suspect adverse reactions related to Italian cases published in the literature and not covered by the monitoring service of literature by the EMA provided for by Article 27 of Regulation (EC) No. 726/2004 in the National Pharmacovigilance network. Since December 2015, all cases made are visible for all. Therefore, the problem of identifying duplicates occurred, for service companies as ASGENIA because the interpretation that is often given to a scientific article appears to be different between the various owners to the Marketing Authorization Holders. In recent months, my daily task has been to perform search of literature duplicates in order to identify critical points of this job and resolve them.

Results: Every day in ASGENIA we made research of duplicate for individual Pharmaceutical Companies on the database "Safety drugs". The purpose is to identify the literature cases, which have been already processed and then transmitted to Pharmaceutical Companies. First of all, the references of the source numbers are compared to assess possible duplicates of each other and then on each card a double investigation in the database is made. The first for title of the scientific article and the second for first author, in order to avoid errors due to incorrect transcription of references. Possible duplicates are analyzed one by one, considering the equality of references, patient data, drug and adverse reactions.

Conclusions: It is sometimes complicated for companies as ASGENIA do research of duplicates. In fact cards duplicate between them have often adverse reactions encoded differently or drugs that are sometimes considered suspect and other concomitant. Therefore, the search may not be easy, which is why it always requires a comparison between two operators. In order to avoid many duplicates, Pharmaceutical Companies should not re-enter the same cases made from other companies in the network, but AIFA imposes this system. If Pharmaceuticals Companies take a literature case from the Pharmacovigilance network and process it, what is the meaning of reinsert later the same case, in their own name in RNF?

KEYWORDS: Literature duplicates, Pharmacovigilance network, Scientific literature.

Preventability of gliclazide-induced serious hypoglycaemia: a retrospective study based on real safety data from Italy

Corrado Ferrara, Francesco Tescione

Training held at L. Molteni & C. dei F.lli Alitti SpA, Scandicci (FI), Italy

ABSTRACT

Background: Hypoglycaemia is the most common side effect related to antidiabetic therapy; responsible of serious negative clinical outcomes, both in the short term and in the long term. In addition to the clinicians' concerns, the social and economic impacts of serious hypoglycaemias are considerable too.

Objective: To assess the preventability of gliclazide-induced serious hypoglycaemia based on real world safety data from Italy, byP-method, an innovative preventability assessment method, introduced by WHO and aiming to the identification of risk factors that increase the likelihood of ADRs.

Results: Sixty-nine ICSRs were considered: 4 life-threatening cases (5.8%); 45 cases (65.2%) with outcome of hospitalisation; 20 cases (29.0%), reported as medically relevant. The patient age average was 81 years; the concomitant drugs average, excluding gliclazide, was >4 for patient. Fifty ICSRs were evaluated as preventable (72.5%), 13 ICSRs as non-preventable (18.8%), 6 cases (8.7%) as non-assessable. The preventable hypoglycaemias were mainly related to employment of contraindicated drugs, incorrect dosages or an inappropriate choice of antidiabetic in view of the patient's clinical conditions or patients non-compliance.

Conclusions: A significant rate of serious hypoglycaemias are preventable and are often related to inappropriate prescription or non-compliance to the treatment by the patient. A thoroughly and continuous medication review, combined with an adequate patient education can significantly improve both patient and HCP awareness. The benefits would be either clinical, social and economic, considering the relative rates of hospitalisation and the related costs.

KEYWORDS: Hypoglycaemia, Gliclazide, Preventability, P-method.

Handling of a Pharmacovigilance CAPA Plan: a challenge to improve the company awareness

Stella Fiorini, Paolo Naccini Valli

Training held at SOL SpA

ABSTRACT

Background: The scope of drug safety surveillance is expansive and is becoming increasingly complex because the safety of a medicine is related not only to its pharmacological properties but also to how it is used in actual practice and to the integrity of the product's quality throughout the supply chain. An instrument to assess the compliance to the Pharmacovigilance requirements by the pharmaceutical industries are the inspections conducted by the competent authorities.

Objective: This paper provides an overview of the findings of a MHRA (UK Regulatory Authority) Pharmacovigilance inspection occurred in June 2016 to a multinational company with headquarter in Italy and the corrective/preventative actions that were put in place in order to solve the findings.

Results: We describe the concerned area of the deficiency and actions proposed. The main topics covered by the inspection findings were the quality pharmacovigilance system and the maintenance of its performance, the collection and collation of ADRs, the staff training and the engagement of the upper management.

Conclusions: Inspections are a chance for the company to demonstrate regulatory compliance and an opportunity to improve its pharmacovigilance system, because we have to remember that the goals of the company and inspectors are the same: to protect public health.

Keywords: Quality system, GVP, Pharmacovigilance inspection, CAPA plan, Finding.

Campania Preventability Assessment Committee: a focus on the preventability of non-steroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions

Silvia Gallipoli, Annalisa Capuano

Training held at Department of Experimental Medicine, Section of Pharmacology L. Donatelli, Campania Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology Regional Centre, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate preventability criteria of adverse drug reactions (ADRs) involving non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by analysing individual case safety reports (ICSRs) sent through Campania region spontaneous reporting system from July 2012 to October 2016.

Methods: For all the ICSRs that reported NSAIDs as suspected drug, a trained multidisciplinary team of Campania Pharmacovigilance Regional Centre composed of pharmacists and clinical pharmacologists with pluriennial experience in Pharmacovigilance assessed preventability by using the P-method.

Results: Overall 19,039 ICSRs were sent to Campania Pharmacovigilance Regional Centre, of which 550 reported NSAIDs as suspected drug. In total, 94 cases (17.1%) out of 550 ICSRs were preventable. In the 94 preventable cases, 201 critical criteria were detected of which 182/201 (90.5%) related to healthcare professionals' practices, 0/201 (0.0%) to drug quality, and 19/201 (9.5%) to patient behaviour. The most detected critical criteria were the necessary medication not given (52/182; 28.6%), labelled drug-drug interaction (36/182; 19.7%), incorrect drug administration duration (31/182; 16.9%), wrong indication (26/182; 14.2%), therapeutic duplication (18/182; 10.0%), and documented hypersensitivity to administered drug or drug class (10/182; 5.6%). In seventeen (18.1%) preventable cases, there were 19 critical criteria involving non-compliance (15/19 critical criteria; 78.9%) and self-medication with the non-over-the-counter drugs (4/19 critical criteria; 21.1%). In all, 17 out 94 (18.1%) preventable cases involved over-the-counter drugs.

Conclusion: A call for action for Campania Pharmacovigilance Regional Centre is necessary in order to promote initiatives to increase the awareness of healthcare professionals and citizens on the risk associated with inappropriate use of NSAIDs.

Keywords: Adverse events, Preventability NSAIDs, Spontaneous reporting system, Campania region.

Published on Front Pharmacol. 2017 May 26;8:305

HPV vaccine: nine years of monitoring on the Italian National Pharmacovigilance Network

Francesca Ghisu, Matteo Peru

Training held at GlaxoSmithKline SpA, Pharmacovigilance Dept., Verona, Italy

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV), often asymptomatic, is a virus that can lead to a wide spectrum of lesions. Some types of HPV can cause cervical cancer in women and the WHO declared this virus necessary cause for the development of the disease.

Three vaccines are available: Cervarix®, Gardasil and Gardasil-9 (respectly bivalent, tetravalent and ninthvalent) and they work by preventing infections caused by the most common types of HPV. On 2007/2008, Italy launched a free and active vaccination campaign aimed at girls aged 11-12 and some regions have included girls whit other age (under 25). Vaccination in young males (11-12) and in patient HIV-positive has been recently approved in some regions. This is part of the new Italian Vaccination Plane 2017/2019.

We analyzed AE report from the Italian Network of Pharmacovigilance (RNF), about years 2008-2016 (with a focus on 2016), extrapolating both serious and not serious ADRs regarding Cervarix®, for which GSK is the holder of marketing authorization. The purpose of this experimental project is to characterize these reports focusing on several aspects. Finally, we matched the analysis results with the safety information reported in SPC (Summary of Product Characteristics).

Keywords: Human Papillomavirus (HPV), Italian network of pharmacovigilance (RNF), Cervical cancer, Vaccination campaign, Safety.

Clozapine in patients with Alzheimer's disease: monitoring of prescriptions in ATS Città Metropolitana of Milan in 2015

Cristina Locati, Rachele Folchino, Sarah Cattaneo

Training held at Dipartimento Farmaceutico - ATS Città Metropolitana di Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Clozapine is an antipsychotic drug belonging to the class of second-generation antipsychotics. The indications approved and included in the Technical Specifications of medicines based on clozapine are schizophrenia and psychosis in Parkinson's disease. Therefore, the use of this drug in patients with dementia is an off-label use. For this reason the prescription must be made through authorized specialist centers identified by the regions, and the reimbursement procedure, by the NHS, in direct distribution system.

Objective: To verify the presence of NHS prescriptions for drugs based on clozapine in patients taking drugs for Alzheimer's disease (AIFA Note n. 85), in absence of other diseases that justify the prescription of drug with NHS prescription, in order to evaluate the appropriate prescribing.

Results: From the monitoring of prescriptions of clozapine and drugs in AIFA Note n. 85, in 2015, 46 patients have prescriptions for both these medications. 54.3% of these patients have exemption for Parkinson's Disease or Psychosis, 23.9% is in possession of Block Disability (IC14 and IC13) or Chronic Disease (E30). For all these patients the prescription of clozapine can be considered appropriated, despite the simultaneous presence of Alzheimer's disease. Instead, for 21.7% of subjects the NHS prescriptions of clozapine and drugs in AIFA Note n. 85 could be considered improper.

Conclusions: Despite AIFA Communications during the past 10 years, regarding the use of clozapine in patients with Alzheimer's disease, have reiterated the need for active surveillance, resulting in disbursement of antipsychotics in direct distribution regime, in our reality there are some cases of probable improper prescribing. In this context, it emerges the crucial role of territorial pharmaceutical service in monitoring the appropriate prescribing.

Keywords: Clozapine, Alzheimer Disease, Appropriate prescribing.

Quality Assurance in Pharmacovigilance: a Company Audit experience

Serena Lombardi, Manuela Colombi

Training held at Janssen Cilag SpA, Milano, Italy

ABSTRACT

This article is about Quality system and Quality Assurance in the Pharmacovigilance area, concepts introduced with the publication of Directive 2010/84/EU and Regulation 520/2012. Moreover, Pharmacovigilance Quality System is closely linked to Good Pharmacovigilance Practice. GVP module IV provides guidance on planning and conducting the legally required audits.

The aim of this project is to describe an audit preparation and management, concentrating on the experience of Janssen Pharmacovigilance Audit.

I have consulted Janssen Cilag Work Instruction and Standard Operation Procedures relevant to the subject and Good Vigilance Practices module IV. Then, I focalized the attention on LOC audit of Janssen-Cilag: Country office Audit Overview, Pre-Audit Request for Information (RFI), data from Janssen's SharePoint and audit final report. I elaborate data from SharePoint to make it easily understandable.

A routine Local Operating Company (LOC) audit of Janssen-Cilag Italy was performed by the Headquarters' department Bioresearch Quality Compliance (BRQC). Starting from Audit scopes, we present some items discussed with the Pharmacovigilance Manager of the LOC. The main purpose was to assess compliance with regulatory requirements, contractual agreements, and company policies and procedures. For that purpose, auditors have requested to review documentation, to demonstrate systems in place and to go to the LOC office facilities. Audit final report cannot be shown due to data confidentiality, so the paper concentrates on preparation of audit and on the way the results have been presented and argued by auditors and auditee.

The attention focuses on Pharmacovigilance Agreement, Global Medical Safety case receipt and submission of expedited adverse events report to the Local Competent Authority. Compliance data and findings are discussed.

Audit is a relevant activity to check quality in pharmacovigilance, concept that has to be intrinsic in Pharmacovigilance System. In fact, Pharmacovigilance operations results are measured by Quality Assurance to indicate the way for a continuous improvement.

Keywords: Pharmacovigilance system, Quality system, Audit, Checklist.

Study of the Adverse Reactions of Biological Drugs used to treat Inflammatory bowel disease (IBD)

Donatella Molinaro, Giovambattista De Sarro

Training held at Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance Unit, Catanzaro University, Italy

ABSTRACT

Background: The intrinsic variability of molecules and the complexity of biological drug production techniques make it even more difficult to predict any adverse reactions that may occur during both clinical trials and clinical practice. Although it is true that a biological drug represents the turning point in the treatment of many pathologies for which traditional drugs have proved insufficient or sometimes ineffective (such as in many immune diseases, including IBD inflammatory bowel diseases such as Crohn's Disease and Ulcerative Colitis), it is equally true that its management is considerably more complex than purely chemical-physical, pharmacological and regulatory, as far as safety surveillance is concerned. Although clinical trials have shown a good safety profile of biological drugs, there are no reliable data on the safety profile of long-term. Late toxicities are not reported and are often underestimated.

Objective: The objective of the study conducted personally is to analyze the data collected on the treatments carried out and monitored from June 2014 to December 2016 and to evaluate the incidence of ADRs in patients with gastroenterological diseases treated with specific drugs such as Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab and Remsima®.

Results: For the 82 patients enrolled in this study, recruited in the Gastroenterology Unit of Mater Domini University Hospital of Catanzaro, Annunziata Hospital of Cosenza and the San Giovanni di Dio Hospital of Crotona, 88 therapeutic cycles of biological drugs were administered. In particular, 61 therapeutic cycles of infliximab, with 36 adverse events (59%); 19 therapeutic cycles of adalimumab, with 9 adverse events (47%); 5 treatment cycles of golimumab, with 3 adverse events (60%), one therapeutic cycle vedolizumab with one adverse event (100%) 2 therapeutic cycles of Remsima®, with one adverse event (50%). Following administration of 88 treatments, there were only 2 serious ADRs. According with literature data, infliximab is associated to more side effect than adalimumab. Among the most common adverse reactions reported were, in order of incidence: headache and weakness (16%), fatigue (14%), joint pain (10%), rash and allergic reaction (6%), psoriasis, pruritus, hyperhidrosis, urticaria, dizziness, drowsiness, flushing, back pain, leg heaviness, aching ends, suffocation (4%). These results coincide with what has been reported in the literature.

Conclusions: In conclusion, from the analysis of data it is noted that after the administration of 88 treatments only in 8 cases the therapy was suspended due to the occurrence of ADRs (9%, in most cases the suspension of medication or switching to other therapeutic line was due to the ineffectiveness of the biological drug and the side effects of the drugs were well tolerated) and there were only 2 serious ADRs. Therefore, this study also shows that biological drugs are relatively safe while the problem of underreporting remains.

Keywords: Biological therapies, TNF- α antagonist, IBD, Adverse drug reaction, Pharmacovigilance.

Regional Monitoring Registries for evaluation of Adverse Drug Reactions

Alessandra Nardone, Roberto Leone, Elena Arzenton

Training held at Department of Diagnostics and Public Health, Section of Pharmacology, University of Verona, Italy

ABSTRACT

Background: The Italian monitoring registries represent advanced tools to control the appropriateness of prescriptions and use, the safety profile, and the effectiveness of certain drugs. However, at regional level it is not possible to analyze these data even though they should be available to evaluate appropriateness and monitor expenditure. Thus, in this context, Veneto has activated its own registries: a monitoring registry of biological drugs and a database, called NAVIGATORE, for the new direct-acting antivirals (DAAs), for the treatment of hepatitis C.

Objective: Evaluating the Adverse Drug Reactions (ADRs) found in registries, and recording them into the National Pharmacovigilance Network (NPN) it was possible to understand registries situation. Once identified the reports type, an analysis was carried out through VigiSegn with the purpose of integrating the missing ones as new information in the NPN.

Results: This project enables to detect 14 ADRs in biological registry, and put 6 of them in the NPN; finding 137 reports in NAVIGATORE database, and record 132 of them in the NPN.

Conclusion: Although in a different manner, both regional registries can be considered as a valid regulatory instrument that could contribute to assess safety and benefit/risk profile of drugs. From an evolutionary perspective, a considerable effort would be integrate regional registries with a section that allows to automatically transfer ADRs to the NPN, in order to preserve precious information.

Keywords: Regional monitoring registries, Adverse Drug Reaction, AIFA registries, VigiSegn.

Signal management in pharmacovigilance. An example of signal detection methodology

Alice Omini, Marcella Falcone

Training held at PhAST Consulting Srl, Monza, Italy

ABSTRACT

Objective: The aim of this project was to illustrate the process of evaluation and analysis of potential safety signal arising from reports of adverse events retrieved from any source and stored in the Pharmacovigilance Database. The evaluation of safety signals is part of routine pharmacovigilance and it is essential to ensure that Regulatory Authorities have the most up to date information on a medicine benefits and risks.

Methods: A qualitative method has been applied to perform the signal detection. The periodic review and analysis of signals was performed using line listings and frequency tables generated from the Pharmacovigilance Database and the sales data provided by the client covering the period under analysis. Any detected signal was assessed for its impact on the risk benefit balance of the product and population safety. An immediate re analysis and actions were performed if its impact was judged as significant.

Results: A total number of 197 adverse events (AEs) related to the active ingredient adrenalin and a total number of 48 AEs related to active ingredient noradrenalin were recorded in the Pharmacovigilance Database covering the analysed period. The most represented and recurrent AE collected for both active ingredients was "Stress cardiomyopathy", included in the System Organ Class (SOC) of "Cardiac disorders". This serious AE was assessed as unlisted according to the current version of Client SmPC. In 2014 and in the first semester of 2016 were collected 5 ICSRs containing the event "Stress cardiomyopathy" and associated to adrenalin, while in 2015 only 3 ICSRs were recorded in the Pharmacovigilance Database. The same adverse event associated to noradrenalin was retrieved only in 2015 and the ICSRs collected were two. Another serious and unlisted adverse event was revealed by the scientific literature search. The AE experienced by patients (22 ICSRs) following adrenalin administration was "Extraocular muscle paresis", included in the SOC of "Eye disorders". Taking into account AEs collected and sales data in the considered period, there was no evidence of a frequency increase of AEs assessed as listed according to the Client SmPC for both the active ingredients.

Conclusion: No new risk or risk that can change risk benefit balance of the considered medicinal products have been detected. The new unlisted AEs will be kept under continuous monitoring.

Keywords: Signal detection, Adrenalin, Noradrenalin, Stress cardiomyopathy, Extraocular muscle paresis.

Pharmacovigilance in oncology: evaluation of chemotherapy-induced adverse drug reactions

Angela Scanzano, Marta Gentili, Maria Teresa Cattaneo¹, Carla Carnovale, Francesca Stella, Emilio Clementi and Sonia Radice

Training held at Servizio di Farmacovigilanza, U.O. di Farmacologia Clinica, ASST-FBF-Sacco, Presidio Sacco-Polo Universitario, Milano, Italy.

¹Unità Operativa di Oncologia Medica, ASST-FBF-Sacco, Presidio Sacco-Polo Universitario, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Chemotherapeutic drugs are extremely beneficial for cancer treatment but they cause a multiplicity of ADRs. The under-reporting is relevant problem in oncology where the toxicity of these drugs is often considered “normal” or “inevitable”. The occurrence of “non-serious ADRs” are seldom critically evaluated but they have a negative impact on patients’ quality of life.

Aim: to conduct a qualitative and quantitative analysis of oncologic ADRs and enhance the culture of pharmacovigilance between the oncologists.

Methods: We analysing medical record of oncologic patients and ADRs were codified using MedDRA dictionary and reported in the Pharmacovigilance National Network. The severity assessment was made according to the WHO Critical Term List. The ADRs notoriety was provided in the Summary of Product Characteristics and for unknown ADRs was conduct a literature research. A specific report was prepared and made available for the physician. The causality assessment was established using Naranjo Algorithm.

Results: We analysed 72 ADRs reports coming from 54 patients of which the 37 female and 17 male. ADRs mostly occurred in the age group of 61-80. The 95.8% of ADRs were caused by chemotherapy drugs and 1.4% was caused by chemotherapy complementary therapy. The 72% of ADRs were considered serious and the 28% were non-serious. Female developed the 50% of serious ADRs and 19% of non-serious ones compared to the male. The outcome was full resolution for the 56.94% of patients, improvement for 34.72%, adverse reaction unchanged or worsened for 6.94%, outcome not jet available for 1.39% of patients. The 97.22% of ADRs were known, while only 2.78% were unknown. Gastrointestinal disorders and Skin and subcutaneous tissue disorders (16.13%) were the SOC most involved. Causality assessment revealed that the 98% of the adverse reactions were possible and only 2% probable. The most common ADRs were alopecia (24.62%), erythema (5.03%), asthenia (4.52%), paresthesia (4.02%), nausea (3.52%), itch (3.02%) caused principally by paclitaxel, oxaliplatin, carboplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide.

Conclusion: This work demonstrates that the presence of trained personnel can contribute to sensitize the culture of pharmacovigilance between oncologists, determining and significant increase of number and quality of chemotherapy-induced ADRs. Data produced can help in generating both of signals of rare and unsuspected adverse effects (providing additional information about risk/benefit profile of a drug), and in the reporting of events that, although not severe, however, may affect the already fragile patient’s quality of life.

KEYWORDS: Oncology, Pharmacovigilance, Chemotherapy, Under-reporting, Adverse drug reactions.

Overview on safety reporting for a Non-Interventional Post Authorization Safety Study conducted in Italy

Fabrizia Paola Spena, Daniele Poma, Laura Giovanna Cantoni

Training held at Sanofi SpA

ABSTRACT

Introduction: the pharmacovigilance system, both in Italy and Europe, has undergone profound changes. Basically, the changes tend to increase the efficiency, speed and transparency of pharmacovigilance activities.

New regulations require improved safety reporting in post-marketing studies including Non-Interventional Post Authorization Safety Studies (NI-PASS) that are designed to ensure that medicinal products are monitored for long-term safety in more extensive patient populations.

Methods: pharmacovigilance data received from Non-Interventional Post Authorization Safety Study, must be managed through well-defined Individual Case Safety Reports (ICSRs) process.

Sanofi established a Pharmacovigilance organization working in accordance with various Standard Operating Procedures (SOPs) and international/local legislation requirements in order to ensure safety surveillance for patient and subject's protection.

Results: the investigators collect data on treatments received by patients and their health status in routine clinical practice reflecting the real-life utility of drugs, he is responsible to reports two types of safety reports, those originating from unsolicited and solicited sources.

Therefore, the fact to have a double reporting (via solicited and unsolicited) and multiple actors involved in the process of reporting do not exclude to face off discrepancies in Adverse Drug Reaction (ADR) reporting.

Discussion: The sponsor procedures aim to reinforce the system of pharmacovigilance, to implement several strategies to increase the quality of ADR reporting and to avoid possible discrepancies.

Keywords: Non-Interventional Post authorization Safety Study, Adverse Drug Reaction, Rete Nazionale di Farmacovigilanza, Individual Case Safety Report.